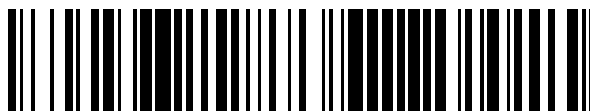


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 707 787**

51 Int. Cl.:

C07H 15/23 (2006.01)

C07H 15/232 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.12.2006 PCT/US2006/046122**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.06.2007 WO07064954**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2006 E 06844751 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 1957507**

54 Título: **Análogos antibacterianos de aminoglucósido 4,5-sustituidos que tienen sustituyentes múltiples**

30 Prioridad:

02.12.2005 US 742051 P

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

05.04.2019

73 Titular/es:

**IONIS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
2855 Gazelle Court
Carlsbad, CA 92010 , US**

72 Inventor/es:

**SWAYZE, ERIC, E.;
HANESSIAN, STEPHEN;
SZYCHOWSKI, JANEK;
ADHIKARI, SUSANTA, SEKHAR;
PACHAMUTHU, KANDASAMY;
WANG, XIAOJING;
MIGAWA, MICHAEL, T. y
GRIFFEY, RICHARD H.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 707 787 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 antibacterianos de aminoglucósido 4,5-sustituídos que tienen sustituyentes múltiples

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 La presente invención está dirigida a nuevos compuestos de aminoglucósidos y procedimientos sintéticos 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 funcionan mediante la unión al ARN. Se pensaba que el ARN, que sirve como un mensajero entre el ADN y las proteínas, era 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 lugar de simples motivos como el ADN. La secuenciación del genoma revela tanto las secuencias de las proteínas como los ARNm que las codifican. Dado que las proteínas se sintetizan utilizando una plantilla de ARN, dichas proteínas pueden inhibirse impidiendo su producción en primer lugar al interferir con la traducción del ARNm. Dado que tanto las proteínas como los ARN son sitios potenciales de direccionamiento de fármacos, la cantidad de objetivos revelados a partir de los esfuerzos de secuenciación del genoma se duplica de manera efectiva. Estas observaciones abren un nuevo mundo de oportunidades para que la industria farmacéutica se dirija al ARN con pequeñas moléculas.

20 El descubrimiento de fármacos clásicos 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 para la detección de fármacos. Muchas proteínas requieren modificaciones postraduccionales que se producen solo en tipos celulares específicos en condiciones específicas. Las proteínas se pliegan en dominios globulares con núcleos hidrófobos y grupos hidrófilos y cargados en la superficie. Las subunidades múltiples a menudo forman complejos, que pueden ser necesarios para una prueba de criba de fármacos válida. Las proteínas de membrana por lo general deben estar incrustadas en una membrana para conservar su forma adecuada. La unidad práctica más pequeña de una proteína que se puede usar en la selección de medicamentos es un dominio globular. La noción de eliminar una sola hélice alfa o girar una hoja beta y usarla en un análisis de medicamentos no es práctica, ya que solo la proteína intacta puede tener la forma tridimensional apropiada para la unión del medicamento. La preparación de proteínas biológicamente activas para la selección es una limitación importante en la selección clásica de alto rendimiento. 25 30 Muy a menudo, el reactivo limitante en los esfuerzos de detección de alto rendimiento es una forma biológicamente activa de una proteína que también puede ser bastante costosa.

35 Para que la criba descubra compuestos que se unen a dianas de ARN, las metodologías clásicas utilizadas para las proteínas pueden ser superadas por nuevas metodologías. Todos los ARN son esencialmente equivalentes en su solubilidad, facilidad de síntesis o uso en ensayos. Las propiedades físicas de los ARN son independientes de la proteína que codifican. Pueden prepararse fácilmente en gran cantidad mediante síntesis química o enzimática y no se modifican extensamente in vivo. Con el ARN, la unidad práctica más pequeña para la unión de fármacos es el subdominio funcional. Un subdominio funcional en el ARN es un fragmento que, cuando se retira del ARN más grande y se estudia de forma aislada, conserva su forma biológicamente relevante y sus propiedades de unión a proteínas o ARN. El tamaño y la composición de los subdominios funcionales de ARN los hacen accesibles por síntesis enzimática o química. La comunidad de la biología estructural ha desarrollado una experiencia significativa en la identificación de subdominios de ARN funcional para facilitar los estudios estructurales mediante técnicas como la espectroscopía de RMN. Por ejemplo, se han identificado pequeños análogos de la región de decodificación del ARNr 16S (el sitio A) que contienen solo la región esencial, y se ha demostrado que se unen a los antibióticos de la misma manera que el ribosoma intacto.

45 Los sitios de unión en el ARN son hidrófilos y relativamente abiertos en comparación con las proteínas. El potencial de reconocimiento de moléculas pequeñas basado en la forma se ve reforzado por la capacidad de deformación del ARN. La unión de moléculas a dianas de ARN específicas puede determinarse por la conformación global y la distribución de grupos cargados, aromáticos y de enlaces de hidrógeno fuera de un andamio relativamente rígido. Se cree que las cargas positivas colocadas correctamente son importantes, ya que se pueden usar interacciones electrostáticas de largo alcance para dirigir las moléculas hacia un bolsillo de unión con la orientación adecuada. En estructuras donde están expuestas las nucleobases, las interacciones de apilamiento con grupos funcionales aromáticos pueden contribuir a la interacción de unión. El surco principal del ARN proporciona muchos sitios para enlaces de hidrógeno específicos con un ligando. Estos incluyen los átomos de nitrógeno N7 aromáticos 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 nos sugiere que los ligandos se pueden crear con alta afinidad y especificidad para su objetivo. 50 55

Aunque nuestra comprensión de la estructura y el plegamiento del ARN, así como los modos en que el ARN es reconocido por otros ligandos, está lejos de ser exhaustiva, se han logrado avances significativos en la última década (Chow, C.S.; Bogdan, F.M., Chem. Rev., 1997, 97, 1489, Wallis, M.G.; Schroeder, R., Prog. Biophys. Molec. Biol. 1997, 67, 141). A pesar del papel central que juega el ARN en la replicación de bacterias, los medicamentos que atacan estos sitios de ARN pivotantes de estos patógenos son escasos. El creciente problema de la resistencia bacteriana a los antibióticos hace que la búsqueda de nuevos aglutinantes de ARN tenga una importancia crucial.

Ciertas moléculas pequeñas pueden unirse y bloquear funciones esenciales del ARN. Ejemplos de tales moléculas incluyen los antibióticos aminoglucósidos y fármacos como la eritromicina que se une al ARNr bacteriano y libera peptidil-ARNt y ARNm. Se sabe desde hace mucho tiempo que los antibióticos aminoglucósidos se unen al ARN. Ejercen sus efectos antibacterianos al unirse a sitios específicos del ribosoma bacteriano. Para los antibióticos estructuralmente relacionados con neamina, ribostamicina, neomicina B y paromomicina, el sitio de unión se ha localizado en el sitio A del ARN procarionótico de la región de decodificación ribosomal 16S (Moazed, D.; Noller, H.F., Nature, 1987, 327, 389). La unión de los aminoglucósidos a esta diana de ARN interfiere con la fidelidad de la traducción del ARNm y da como resultado una codificación errónea y el truncamiento, lo que finalmente conduce a la muerte celular bacteriana (Alper, P.B.; Hendrix, M.; Sears, P.; Wong, C., J. Am Chem. Soc., 1998, 120, 1965).

Existe una necesidad en la técnica de nuevas entidades químicas que trabajen contra bacterias con actividad de amplio espectro. Quizás el mayor desafío al descubrir los fármacos antibacterianos que se unen al ARN es la identificación de estructuras vitales comunes a las bacterias que pueden ser inhabilitadas por la unión de fármacos de moléculas pequeñas. Un desafío al apuntar el ARN con moléculas pequeñas es desarrollar una estrategia química que reconozca formas específicas de ARN. Hay tres conjuntos de datos que proporcionan sugerencias sobre cómo hacer esto: interacciones de proteínas naturales con el ARN, antibióticos de productos naturales que se unen al ARN y ARN artificiales (aptámeros) que se unen a las proteínas y otras moléculas. Sin embargo, cada conjunto de datos proporciona diferentes perspectivas del problema. Se ha demostrado que varias clases de fármacos obtenidos de fuentes naturales funcionan al unirse a complejos de ARN o ARN/proteína. Estos incluyen tres clases estructurales diferentes de antibióticos: la tiosstreptona, la familia de los aminoglucósidos y la familia de los antibióticos macrólidos. Estos ejemplos proporcionan pistas poderosas sobre cómo se pueden seleccionar las pequeñas moléculas y los objetivos. La naturaleza ha seleccionado objetivos de ARN en el ribosoma, uno de los objetivos más antiguos y conservados de las bacterias. Dado que se desea que los fármacos antibacterianos sean potentes y tengan una actividad de amplio espectro, estos procesos antiguos fundamentales para toda la vida bacteriana representan objetivos atractivos. Cuanto más nos acercamos a las antiguas funciones conservadas, más probabilidades tenemos de encontrar formas de ARN ampliamente conservadas. Es importante considerar también la forma de la estructura equivalente en los seres humanos, ya que es poco probable que las bacterias hayan considerado el índice terapéutico de sus ARN durante su evolución.

Existe una gran cantidad de antibióticos naturales, que incluyen los aminoglucósidos, kirromicina, neomicina, paromomicina, tiosstrepton 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 una manera que conduce a una mala lectura del código genético. Se cree que la mala lectura del código durante la traducción de 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, actinomicetos) que suprimen el crecimiento de otros microorganismos y pueden eventualmente destruirlos. Sin embargo, el uso común a menudo extiende el término antibióticos para incluir agentes antibacterianos sintéticos, como las sulfonamidas y quinolinas, que no son productos de microbios. La cantidad de antibióticos que se han identificado ahora se extiende a cientos, y muchos de estos se han desarrollado hasta la etapa en que son valiosos en la terapia de enfermedades infecciosas. Los antibióticos difieren notablemente en las propiedades físicas, químicas y farmacológicas, los espectros antibacterianos y los mecanismos de acción. En los últimos años, el conocimiento de los mecanismos moleculares de la replicación bacteriana, fúngica y viral ha facilitado enormemente el desarrollo racional de compuestos que pueden interferir con los ciclos de vida de estos microorganismos.

Al menos el 30 % de todos los pacientes hospitalizados ahora reciben uno o más tratamientos con antibióticos y se han curado millones de infecciones potencialmente fatales. Al mismo tiempo, estos agentes farmacéuticos se han convertido en uno de los más mal utilizados de los disponibles para el médico practicante. Un resultado del uso generalizado de agentes antimicrobianos ha sido la aparición de patógenos resistentes a los antibióticos, que a su vez ha creado una necesidad cada vez mayor de nuevos medicamentos. Muchos de estos agentes también han contribuido significativamente al aumento de los costes de la atención médica.

Cuando se prueba por primera vez la actividad antimicrobiana de un nuevo agente, generalmente se define un patrón de sensibilidad y resistencia. Desafortunadamente, este espectro de actividad puede cambiar posteriormente en un grado notable, debido a que los microorganismos han evolucionado a través de la variedad de ingeniosas alteraciones analizadas anteriormente que les permiten sobrevivir en presencia de antibióticos. El mecanismo de resistencia a los fármacos varía de un microorganismo a otro y de un fármaco a otro. El desarrollo de la resistencia a los antibióticos generalmente implica un cambio genético estable, hereditario de generación en generación. Cualquiera de los mecanismos que resultan en la alteración de la composición genética bacteriana puede operar. Si

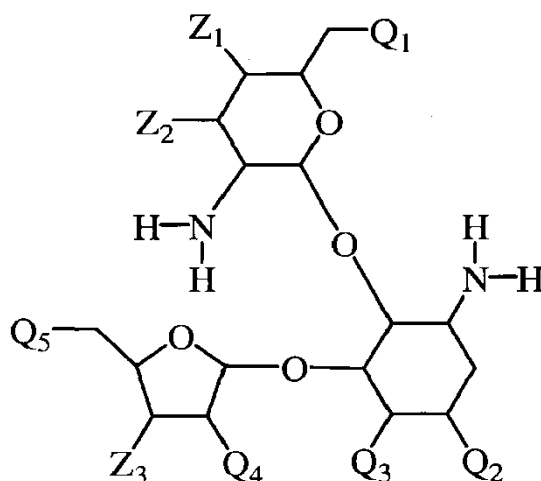
bien la mutación es frecuentemente la causa, la resistencia a los agentes antimicrobianos puede adquirirse a través de la transferencia de material genético de una bacteria a otra por transducción, transformación o conjugación.

Por las razones anteriores, existe la necesidad de nuevas entidades químicas que posean actividad antimicrobiana. Además, para acelerar el proceso de descubrimiento de fármacos, se necesitan nuevos procedimientos para sintetizar antibióticos aminoglucósidos para proporcionar una variedad de compuestos que sean fármacos potencialmente nuevos para el tratamiento de infecciones microbianas.

Narita et al., Journal of Antibiotics 1991, 44(1), 86 a 92 describen la síntesis de derivados de butirosina; Taketa et al., Journal of Antibiotics 1978, 31(10), 1031 a 1038 and Taketa et al., Journal of Antibiotics 1978, 31(10), 1039 a 1045 describen la producción de nuevos derivados de butirosina; Penasse et al., Bulletin de la Societe Chimique de France 1969, 7, 2391 a 2394, describen neomicina y derivados de paromomicina; Budvari, Merck Index, 12ª edición 1996, páginas 252 a 253 describe butirosina; el documento GB-A-1 456 674 se refiere a derivados semisintéticos de neomicina B y C; Francois et al., Angewandte Chemie Internationale Edition 2004, 43, 6735 a 6738 describen paromomicina; el documento US-A-2005/0148522 se refiere a aminoglucósidos que son capaces de reducir la eficacia de y/o bloquear la resistencia a los antibióticos.

15 Breve resumen de la invención.

La presente invención proporciona compuestos que tienen la siguiente fórmula I:



I

o un estereoisómero, profármaco seleccionado de acetato, formato y derivados de benzoato de grupos funcionales alcohol y amina y derivados de éster de grupos funcionales de ácido carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que:

Q1 es azida o -NR10R11;

Q2 es -NR10R12;

cada uno de Q3 y Q4 es -OR7;

Q5 es H, halógeno, ciano, azida, -OR8, -NR2R3, un grupo amino protegido o un radical heterocíclico que contiene nitrógeno que puede incluir uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, y en la que el radical heterocíclico está unido covalentemente a través de dicho átomo de nitrógeno;

cada R1 es, independientemente, H o un grupo protector de hidroxilo;

cada R2 es, independientemente, H, un grupo protector de amino, alquilo C1-C12 o alquilo C1-C12 sustituido;

R3 es, independientemente, H, un grupo protector amino, ciano, alquilo C1-C12, alquilo C1-C12 sustituido, alqueno C2-C12, alqueno C2-C12 sustituido, alquino C2-C12, alquino C2-C12 sustituido o -(CH2)_n-(L1)_m-(CH2)_{nn}-E1;

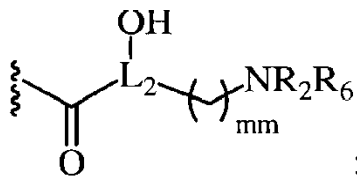
cada R7 es, independientemente, H, un grupo protector de hidroxilo o -(CH2)_n-(L1)_m-(CH2)_{nn}-E1;

R8 es H, un grupo protector de hidroxilo, alquilo C1-C12, alquilo C1-C12 sustituido, alqueno C2-C12, alqueno C2-C12 sustituido, alquino C2-C12, alquino C2-C12 sustituido o $-(CH_2)_n-(L_1)_m-(CH_2)_{nn}-E_1$;

cada R10 es H, alquilo C1-C12 o alquilo C1-C12 sustituido;

5 R11 es ciano, alquilo C1-C12, alquilo C1-C12 sustituido, alqueno C2-C12, alqueno C2-C12 sustituido, alquino C2-C12, alquino C2-C12 sustituido o $-(CH_2)_n-(L_1)_m-(CH_2)_{nn}-E_1$; y

R12 es alquilo C1-C12, alquilo C1-C12 sustituido o un grupo que tiene la fórmula III



III

cada R6 es, independientemente, H o un grupo protector de amino;

L1 es S, O o NJ1;

10 L2 es CH o N;

n es un número entero de 1 a 8;

m es 0 o 1;

nn es 0 o un número entero de 1 a 8;

mm es 1 o 2;

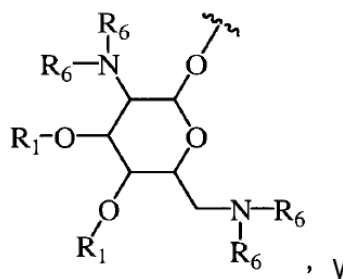
15 E1 es H, hidroxilo, halógeno, ciano, $-NJ_1J_2$, alqueno C2-C12, alqueno C2-C12 sustituido, alquino C2-C12, alquino C2-C12 sustituido, arilo C5-C20, arilo C5-C20 sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, un radical heterocíclico, un radical heterocíclico sustituido o una estructura mono o policíclica sustituida o no sustituida que puede estar insaturada, parcialmente saturada o completamente saturada y puede incluir uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S;

20 cada J1 y J2 es, independientemente, H, alquilo C1-C12, alquilo C1-C12 sustituido, alqueno C2-C12, alqueno C2-C12 sustituido, alquino C2-C12, alquino C2-C12 sustituido, arilo C5-C20, arilo C5-C20 sustituido, $-C(=O)-X$, un radical heterocíclico o un radical heterocíclico sustituido;

cada X es, independientemente, H, alquilo C1-C12 o alquilo C1-C12 sustituido;

cada Z1 y Z2 es, independientemente, H, hidroxilo o un hidroxilo protegido; y

25 Z3 es un grupo que tiene la siguiente fórmula IV:



IV

en la que cuando Q2 es $-N(H)C(=O)C(H)-(OH)CH_2CH_2NH_2$, entonces Q1 es diferente de $-N(H)CH_3$ o $-N(H)CH_2CH_3$ y Q5 es diferente de $-N(H)C(=NH)NH_2$ o $-N(H)CH=NH_2$.

En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula I están sustituidos de tal manera que:

30 Q3 es $-OR_7$,

en la que:

R_7 es $-(CH_2)_n-(L_1)_m-(CH_2)_{nn}-E_1$.

En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula I están sustituidos de manera que:

Q_4 es $-OR_7$,

5 en la que:

R_7 es $-(CH_2)_n-(L_1)_m-(CH_2)_{nn}-E_1$.

En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula I están sustituidos de manera que:

Q_5 es halógeno, ciano, azida, $-OR_g$ o $-NR_2R_3$,

en la que:

10 R_2 es H, alquilo C1-C12 o alquilo C1-C12 sustituido;

R_3 es ciano, alquilo C1-C12, alquilo C1-C12 sustituido, alqueno C2-C12, alqueno C2-C12 sustituido, alquino C2-C12, alquino C2-C12 sustituido o $-(CH_2)_n-(L_1)_m-(CH_2)_{nn}-E_1$; y

R_8 es alquilo C1-C12, alquilo C1-C12 sustituido, alqueno C2-C12, alqueno C2-C12 sustituido, alquino C2-C12, alquino C2-C12 sustituido o $-(CH_2)_n-(L_1)_m-(CH_2)_{nn}-E_1$.

15 En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula I están sustituidos de manera que Z_1 y Z_2 son ambos H.

En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula I están sustituidos de tal manera que Z_1 y Z_2 son ambos hidroxilo o hidroxilo protegido.

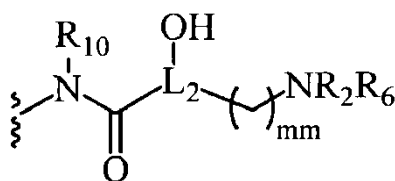
20 En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula I están sustituidos de tal manera que uno de Z_1 y Z_2 es H.

En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula I están sustituidos de tal manera que Q_2 es un grupo que tiene la fórmula $-N(H)C(O)C(H)(OH)(CH_2)_2NH_2$.

En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula I están sustituidos de manera que Z_3 es $-OR_8$.

En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula I están sustituidos de tal manera que:

25 Q_2 es:



;

y

Q_4 es $-O-(CH_2)_n-(L_1)_m-(CH_2)_{nn}-E_1$.

30 En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula I están sustituidos de manera tal que E_1 es arilo C_5-C_{20} o arilo C_5-C_{20} sustituido.

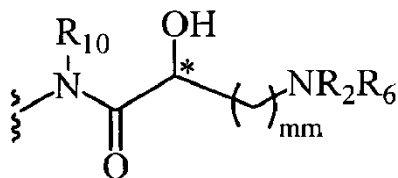
En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula I están sustituidos de manera que E_1 es fenilo.

En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula I están sustituidos de manera que: n es 2; y nn es 2.

35 En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula I están sustituidos de tal manera que cada uno de Z_1 y Z_2 es H.

En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula I están sustituidos de tal manera que uno de Z_1 y Z_2 es H y el otro de Z_1 y Z_2 es hidroxilo.

En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula I están sustituidos de tal manera que Q₂ tiene la configuración:



;

5 y

* indica un carbono quiral que tiene la configuración (S).

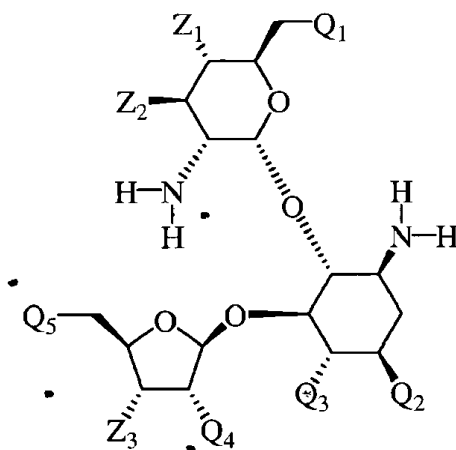
En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula I están sustituidos de manera que:

10 cada uno de dichos grupos sustituidos es, independientemente, mono o poli sustituido con grupos sustituyentes opcionalmente protegidos seleccionados independientemente entre alquilo C1-C12, alquilo C1-C12 sustituido, alqueno C2-C12, alqueno C2-C12 sustituido, alquino C2-C12, alquino C2-C12 sustituido, arilo C5-C20 o arilo C5-C20 sustituido, radical heterocíclico, radical heterocíclico sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, radical alicíclico C5-C7, radical alicíclico C5-C7 sustituido, halógeno, -OJ3, -NJ1J2, -SJ3, -N3, -COOH, -C(=O)-X, -CN, -S(=O)₂-X, -S(=O)-X, -C(=O)-NJ1J2, -N(H)C(=O)-J1, -N(J1)-(CH₂)_{nm}-OJ3 y -N(J1)-(CH₂)_{nm}-NJ1J2 y una estructura mono o policíclica sustituida o no sustituida que puede estar insaturada, parcialmente saturada o totalmente saturada y puede incluir uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S;

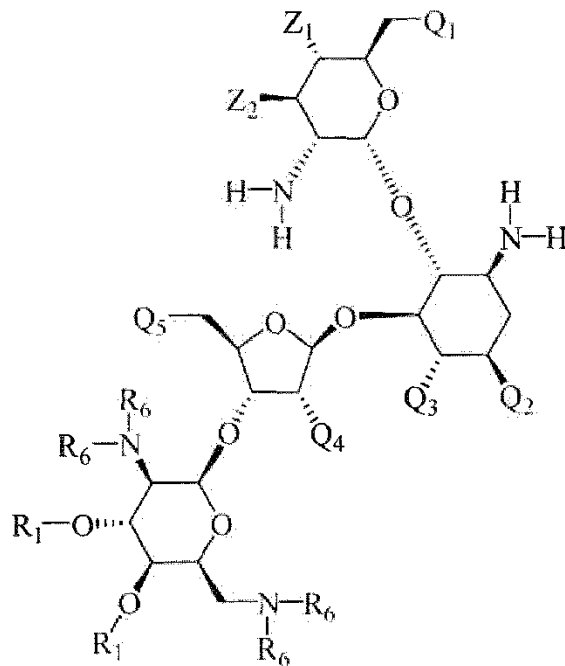
15 cada J3 es, independientemente, H, alquilo C1-C12, alquilo C1-C12 sustituido, alqueno C2-C12, alqueno C2-C12 sustituido, alquino C2-C12, alquino C2-C12 sustituido, aminoalquilo C1-C12, aminoalquilo C1-C12 sustituido, o un grupo protector de hidroxilo; y

20 nm es un número entero de 1 a 20,

En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula I tienen la configuración:



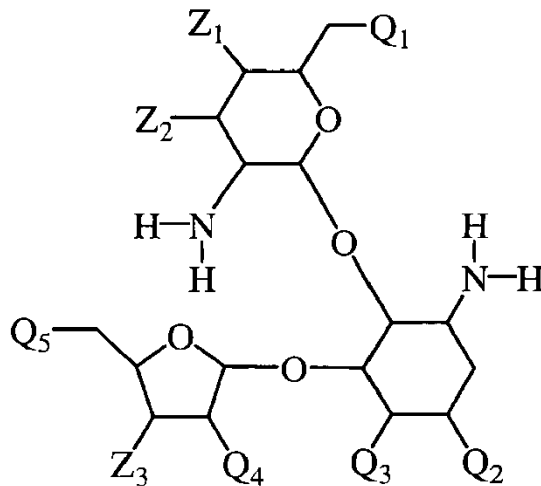
En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula I tienen la configuración:



5 La presente invención también proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un procedimiento para tratar una infección bacteriana en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

Descripción detallada de la invención

Como se indicó anteriormente, en un aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de aminoglucósidos que tienen la siguiente fórmula I:



I

10 o un estereoisómero, profármaco seleccionado de acetato, formato y derivados de benzoato de grupos funcionales alcohol y amina y derivados de éster de grupos funcionales de ácido carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que:

Q1 es azida o -NR10R11;

15 Q2 es -NR10R12;

cada uno de Q3 y Q4 es -OR7;

Q5 es H, halógeno, ciano, azida, -OR8, -NR2R3, un grupo amino protegido o un radical heterocíclico que contiene nitrógeno que puede incluir uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, y en la que el radical heterocíclico está unido covalentemente a través de dicho átomo de nitrógeno;

5 cada R1 es, independientemente, H o un grupo protector de hidroxilo;

cada R2 es, independientemente, H, un grupo protector de amino, alquilo C1-C12 o alquilo C1-C12 sustituido;

10 R3 es, independientemente, H, un grupo protector amino, ciano, alquilo C1-C12, alquilo C1-C12 sustituido, alqueno C2-C12, alqueno C2-C12 sustituido, alquino C2-C12, alquino C2-C12 sustituido o $-(CH_2)_n-(L_1)_m-(CH_2)_{nn}-E_1$;

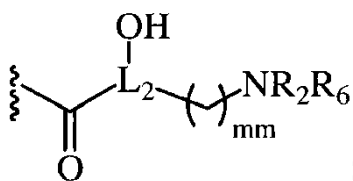
cada R7 es, independientemente, H, un grupo protector de hidroxilo o $-(CH_2)_n-(L_1)_m-(CH_2)_{nn}-E_1$;

R8 es H, un grupo protector de hidroxilo, alquilo C1-C12, alquilo C1-C12 sustituido, alqueno C2-C12, alqueno C2-C12 sustituido, alquino C2-C12, alquino C2-C12 sustituido o $-(CH_2)_n-(L_1)_m-(CH_2)_{nn}-E_1$;

cada R10 es H, alquilo C1-C12 o alquilo C1-C12 sustituido;

15 R11 es ciano, alquilo C1-C12, alquilo C1-C12 sustituido, alqueno C2-C12, alqueno C2-C12 sustituido, alquino C2-C12, alquino C2-C12 sustituido o $-(CH_2)_n-(L_1)_m-(CH_2)_{nn}-E_1$; y

R12 es alquilo C1-C12, alquilo C1-C12 sustituido o un grupo que tiene la fórmula III



III

cada R6 es, independientemente, H o un grupo protector de amino;

20 L1 es S, O o NJ1;

L2 es CH o N;

n es un número entero de 1 a 8;

m es 0 o 1;

nn es 0 o un número entero de 1 a 8;

25 mm es 1 o 2;

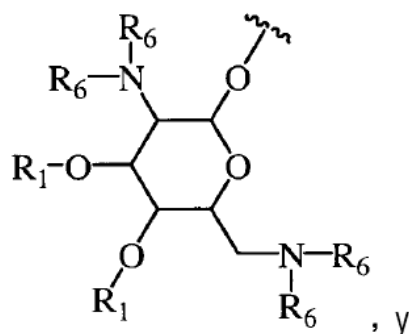
E1 es H, hidroxilo, halógeno, ciano, -NJ1J2, alqueno C2-C12, alqueno C2-C12 sustituido, alquino C2-C12, alquino C2-C12 sustituido, arilo C5-C20, arilo C5-C20 sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, un radical heterocíclico, un radical heterocíclico sustituido o una estructura mono o policíclica sustituida o no sustituida que puede estar insaturada, parcialmente saturada o completamente saturada y puede incluir uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S;

30 cada J1 y J2 es, independientemente, H, alquilo C1-C12, alquilo C1-C12 sustituido, alqueno C2-C12, alqueno C2-C12 sustituido, alquino C2-C12, alquino C2-C12 sustituido, arilo C5-C20, arilo C5-C20 sustituido, $-C(=O)-X$, un radical heterocíclico o un radical heterocíclico sustituido;

cada X es, independientemente, H, alquilo C1-C12 o alquilo C1-C12 sustituido;

35 cada Z1 y Z2 es, independientemente, H, hidroxilo o un hidroxilo protegido; y

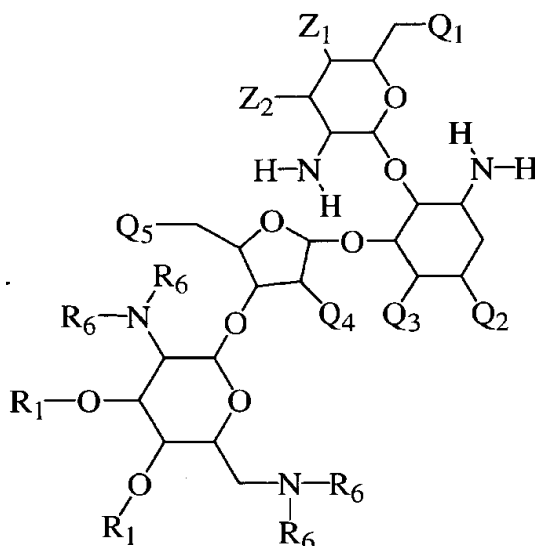
Z3 es un grupo que tiene la siguiente fórmula IV:



IV

en la que cuando Q2 es $-N(H)C(=O)C(H)-(OH)CH_2CH_2NH_2$ entonces Q1 es diferente de $-N(H)CH_3$ o $-N(H)CH_2CH_3$ y Q5 es diferente de $-N(H)C(=NH)NH_2$ o $-N(H)CH=NH_2$.

5 En otros aspectos de la presente invención, se proporcionan compuestos de aminoglucósidos que tienen las siguientes fórmulas VI:



VI

10 Los compuestos de aminoglucósidos de la presente invención se preparan de acuerdo con procedimientos orgánicos sintéticos establecidos. En un procedimiento general particular, la paromomicina se protege selectivamente de tal manera que una de las posiciones 1, 2", 5", 6 o 6' puede funcionalizarse selectivamente, seguida de la desprotección de una de las posiciones protegidas restantes para una mayor funcionalización. Siguiendo los esquemas de protección ortogonales proporcionados en los ejemplos siguientes, se preparan compuestos de aminoglucósidos que tienen al menos dos de las posiciones 1, 2", 5", 6 o 6' funcionalizadas selectivamente.

15 En una realización preferida, los compuestos de la presente invención se preparan a partir de sal de sulfato de paromomicina (disponible comercialmente a partir de diversas fuentes que incluyen Sigma-Aldrich Co., et al.). Los grupos reactivos están protegidos ortogonalmente como se ilustra en los ejemplos a continuación para permitir la funcionalización selectiva de al menos dos de las posiciones 1, 2", 5", 6 o 6'. Los procedimientos descritos en el presente documento son susceptibles de una amplia variedad de reacciones químicas para preparar un gran número de análogos de paromomicina. La presente invención proporciona una variedad de análogos de paromomicina sustituida que son útiles como agentes terapéuticos y/o profilácticos, así como procesos y productos intermedios para prepararlos.

25 En algunas realizaciones preferidas, cada uno de los sustituyentes 3' y 4' (Z_1 y Z_2 o Z_a y Z_b) son grupos hidroxilo como se encuentran en la paromomicina. En otras realizaciones, uno o ambos de los sustituyentes 3' y 4' son hidrógeno. El término "grupo funcional químico" como se usa en el presente documento, se refiere a uno o más grupos que están directamente unidos o vinculados a un sitio en un compuesto. Tales grupos pueden mejorar las

propiedades del compuesto principal para proporcionar, por ejemplo, una actividad mejorada contra uno o más objetivos seleccionados. Una lista representativa de grupos funcionales químicos incluye H, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, alquilo carbocíclico, alquilo carbocíclico sustituido, alqueno carbocíclico, alqueno carbocíclico sustituido, alquino carbocíclico, alquino carbocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, -O-aralquilo, -S-aralquilo, -NH-aralquilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, un heterociclo que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, un heterociclo sustituido, alicíclico, alicíclico sustituido, una estructura mono o policíclica sustituida o no sustituida que puede estar insaturada, parcialmente saturada o completamente saturada y puede incluir uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S, en los que dicha estructura mono o policíclica está unida directamente o a través de dicho grupo sustituyente, hidroxilo, alcoxi, tiol, tioalquilo, halógeno, un éter que tiene 2 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 átomos de oxígeno o azufre, un grupo de coordinación de metales, un grupo conjugado, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OJ_a, -C(=O)J_c, =O, -C(=O)OJ_c, -NJ_aJ_b, =NJ_a, -N(J_a)C(=O)J_c, -N(J_a)C(=O)NJ_aJ_b, -N(J_a)C(S)NJ_aJ_a, -N(J_a)S(O)₂J_a, -N(J_a)C(=NJ_a)NJ_aJ_b, -N(J_a)(CH₂)_{nmn}-OJ_b, -N(J_a)(CH₂)_{nmn}-NJ_aJ_b, -C(=O)NJ_aJ_b, -OC(=O)NJ_aJ_b, -C(=NJ_a)NJ_aJ_b, -C(=NJ_a)J_a, -C(=O)-(CH₂)₂-CH(NJ_aJ_b)-C(=O)OJ_a, -CN, -NO₂, -N₃, -NHNH₂, -ONH₂, -S(O)J_a, -S(O)₂NJ_aJ_b, -S(O)₂J_a, S, -SJ_a, sililo, una cadena lateral de aminoácido, un hidrato de carbono, un fármaco o un grupo capaz de formar enlaces de hidrógeno donde nmn es de 1 a aproximadamente 20.

Donde cada J_a y J_b es, independientemente, H, alquilo C₁-C₂₀, alquilo C₁-C₂₀ sustituido, alqueno C₂-C₂₀, alqueno C₂-C₂₀ sustituido, alquino C₂-C₂₀, alquino C₂-C₂₀ sustituido, arilo C₅-C₂₀, arilo C₅-C₂₀ sustituido, un radical heterocíclico, un radical heterocíclico sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, aminoalquilo C₁-C₁₂, aminoalquilo C₁-C₁₂ sustituido, -C(O)J_c, un grupo protector, un grupo conjugado opcionalmente unido o un grupo funcional químico opcionalmente unido.

En el que cada J_c es, independientemente, H, hidroxilo, alquilo C₁-C₂₀, alquilo C₁-C₂₀ sustituido, alqueno C₂-C₂₀, alqueno C₂-C₂₀ sustituido, alquino C₂-C₂₀, alquino C₂-C₂₀ sustituido, arilo C₅-C₂₀, arilo C₅-C₂₀ sustituido, un radical heterocíclico, un radical heterocíclico sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, aminoalquilo C₁-C₁₂, aminoalquilo C₁-C₁₂ sustituido, un grupo protector, un grupo conjugado opcionalmente unido o un grupo funcional químico opcionalmente unido.

Los términos "sustituyente" y "grupo sustituyente", como se usan en este documento, pretenden incluir grupos que normalmente se agregan a otros grupos o compuestos parentales para mejorar las propiedades deseadas o dar los efectos deseados. Los grupos sustituyentes pueden estar protegidos o desprotegidos y pueden agregarse a un sitio disponible o a muchos sitios disponibles en un compuesto principal. Los grupos sustituyentes también pueden sustituirse adicionalmente con otros grupos sustituyentes y pueden unirse directamente o mediante un grupo de enlace tal como un grupo alquilo o hidrocarbilo a un compuesto principal. Tales grupos sustituyentes incluyen halógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, acilo (-C(O)R_{aa}), carboxilo (-C(O)O-R_{aa}), grupos alifáticos, grupos alicíclicos, alcoxi, oxo sustituido (-O-R_{aa}), arilo, aralquilo, heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino (-NR_{bb}R_{cc}), imino (=NR_{bb}), amido (-C(O)NR_{bb}R_{cc} o -N(R_{bb})C(O)R_{aa}), azida (-N₃), nitro (-NO₂), ciano (-CN), carbamido (-OC(O)NR_{bb}R_{cc} o -N(R_{bb})C(O)OR_{aa}), ureido (-N(R_{bb})C(O)NR_{bb}R_{cc}), tioureido (-N(R_{bb})C(S)NR_{bb}R_{cc}), guanidinilo (-N(R_{bb})C(=NR_{bb})NR_{bb}R_{cc}), amidinilo (-C(=NR_{bb})NR_{bb}R_{cc} o -N(R_{bb})C(NR_{bb})R_{aa}), tiol (-SR_{bb}), sulfonilo (-S(O)R_{bb}), sulfonamido (-S(O)₂R_{bb}), sulfonamidilo (-S(O)₂NR_{bb}R_{cc} o -N(R_{bb})S(O)₂R_{bb}) y grupos conjugados. En los que cada R_{aa}, R_{bb} y R_{cc} es H, un grupo funcional químico opcionalmente unido o un grupo sustituyente adicional, con una lista preferida que incluye H, alquilo, alqueno, alquino, alifático, alcoxi, acilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, alicíclico, heterocíclico y grupos heteroarilalquilo.

Grupos de enlace tales como los conocidos en la técnica son compatibles con la presente invención. Los grupos de enlace o grupos de enlace bifuncionales son útiles para la unión de grupos funcionales químicos, grupos conjugados, grupos informadores y otros grupos a sitios selectivos en un compuesto original. En general, una unidad estructural de enlace bifuncional comprende una unidad estructural hidrocarbilo que tiene dos grupos funcionales. Uno de los grupos funcionales se selecciona para unirse a una molécula matriz o compuesto de interés y el otro se selecciona para unirse esencialmente a cualquier grupo seleccionado, tal como un grupo funcional químico o un grupo conjugado. En algunas realizaciones, el enlazador comprende una estructura de cadena o un oligómero de unidades repetitivas tales como unidades de etilenglicol o aminoácidos. Ejemplos de grupos funcionales que se utilizan de forma rutinaria en un grupo de enlaces bifuncionales incluyen electrófilos para reaccionar con grupos nucleófilos y nucleófilos para reaccionar con grupos electrófilos. En algunas realizaciones, las unidades estructurales de enlace bifuncionales incluyen amino, hidroxilo, ácido carboxílico, tiol e insaturaciones (por ejemplo, enlaces dobles o triples).

Algunos ejemplos de unidades estructurales de enlace bifuncionales incluyen ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (ADO), 4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxilato de succinimidilo (SMCC) y ácido 6-aminohexanoico (AHEX o AHA). Otros grupos de enlace incluyen alquilo C₁-C₁₀ sustituido, alqueno C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido o alquino C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, en los que

La lista de grupos sustituyentes preferidos incluye hidroxilo, amino, alcoxi, carboxi, bencilo, fenilo, nitro, tiol, tioalcoxi, halógeno, alquilo, arilo, alqueno y alquino.

El término "hidrocarbilo" incluye grupos que comprenden C, O y H. Se incluyen grupos lineales, ramificados y cíclicos que tienen cualquier grado de saturación. Dichos grupos hidrocarbilo pueden incluir uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S y pueden ser mono o poli sustituidos adicionalmente con uno o más grupos sustituyentes.

5 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene hasta veinticuatro átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, n-hexilo, octilo, decilo y dodecilo. Los grupos alquilo incluyen típicamente de 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono (alquilo C₁-C₂₄), más típicamente de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono (alquilo C₁-C₁₂), siendo más preferidos de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono (alquilo C₁-C₆). El término "alquilo inferior" como se usa en este documento incluye de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo como se usan en este documento pueden incluir opcionalmente uno o más grupos sustituyentes adicionales.

El término "alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que contiene de dos a veinticuatro átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos de grupos alqueno incluyen

15 etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo y dienos tales como 1,3-butadieno. Los grupos alqueno incluyen típicamente de 2 a aproximadamente 24 átomos de carbono (alqueno C₂-C₂₄), más típicamente de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono (alqueno C₂-C₁₂), siendo más preferidos de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono (alqueno C₂-C₆). Los grupos alqueno como se usan en este documento pueden incluir opcionalmente uno o más grupos sustituyentes adicionales.

20 El término "alquino", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo lineal o ramificado que contiene de dos a veinticuatro átomos de carbono y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos de grupos alquino incluyen

25 etinilo, 1-propinilo y 1-butinilo. Los grupos alquino incluyen típicamente de 2 a aproximadamente 24 átomos de carbono (alquino C₂-C₂₄), más típicamente de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono (alquino C₂-C₁₂), siendo más preferidos de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono (alquino C₂-C₆). Los grupos alquino como se usan en este documento pueden incluir opcionalmente uno o más grupos sustituyentes adicionales.

30 El término "aminoalquilo" como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo, alqueno o alquino sustituido con amino. Este término pretende incluir grupos alquilo C₁-C₁₂ que tienen un sustituyente amino en cualquier posición y en el que el grupo alquilo une el grupo aminoalquilo a la molécula principal. Las porciones alquilo, alqueno, alquino o amino del grupo aminoalquilo pueden sustituirse adicionalmente con grupos sustituyentes.

35 El término "alifático", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical de hidrocarburo lineal o ramificado que contiene hasta veinticuatro átomos de carbono en el que la saturación entre cualquiera de los dos átomos de carbono es un enlace simple, doble o triple. Un grupo alifático contiene preferiblemente de 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono, más típicamente de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, siendo más preferido de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. La cadena lineal o ramificada de un grupo alifático puede interrumpirse con uno o más heteroátomos que incluyen nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo. Dichos grupos alifáticos interrumpidos por heteroátomos incluyen polialcoxis, tales como polialquilenglicoles, poliaminas y poliiminas. Los grupos alifáticos como se usan en este documento pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes adicionales.

El término "alicíclico" o "alicíclico" se refiere a un sistema de anillo cíclico en el que el anillo es alifático. El sistema de anillo puede comprender uno o más anillos en los que al menos un anillo es alifático. Los alicíclicos preferidos incluyen anillos que tienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 9 átomos de carbono en el anillo. Alicíclico, como se usa en el presente documento, puede incluir opcionalmente grupos sustituyentes adicionales.

45 El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical formado entre un grupo alquilo, alqueno o alquino y un átomo de oxígeno en el que el átomo de oxígeno se usa para unir el grupo alcoxi a una molécula principal. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, n-pentoxi, neopentoxi y n-hexoxi. Los grupos alcoxi como se usan en este documento pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes adicionales.

50 Los términos "halo" y "halógeno", como se usan en este documento, se refieren a un átomo seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo.

55 Los términos "arilo" y "aromático", como se usan en este documento, se refieren a radicales de sistema de anillo carbocíclico mono o policíclico que tienen uno o más anillos aromáticos. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo e idenilo. Los sistemas de anillos arilo preferidos tienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 átomos de carbono en uno o más anillos. Los grupos arilo como se usan en este documento pueden incluir opcionalmente otros grupos sustituyentes.

Los términos "aralquilo" y "arilalquilo", como se usan en este documento, se refieren a un radical formado entre un grupo alquilo, alqueno o alquino y un grupo arilo en el que el grupo alquilo, alqueno o alquino se usa para unir el grupo aralquilo a una molécula madre. Ejemplos incluyen bencilo y fenetilo. Los grupos aralquilo como se usan en el presente documento pueden incluir opcionalmente otros grupos sustituyentes unidos a los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo o ambos que forman el grupo radical.

El término "heterocíclico", "radical heterocíclico" o "heterociclo" como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo mono- o policíclico radical que incluye al menos un heteroátomo y está insaturado, parcialmente saturado o completamente saturado, incluyendo así los grupos heteroarilo. El término heterocíclico también pretende incluir sistemas de anillos fusionados en el que uno o más de los anillos fusionados contienen al menos un heteroátomo y los otros anillos pueden contener uno o más heteroátomos u opcionalmente no contienen heteroátomos. Un grupo heterocíclico incluye típicamente al menos un átomo seleccionado de azufre, nitrógeno u oxígeno. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, [1,3]dioxolano, pirrolidino, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidino, piperazino, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinoxalinilo, piridazinilo y tetrahidrofurilo. Los grupos heterocíclicos como se usan en este documento pueden incluir opcionalmente otros grupos sustituyentes.

Los términos "heteroarilo" y "heteroaromático", como se usan en este documento, se refieren a un radical que comprende un anillo aromático, sistema de anillo o sistema de anillo fusionado mono o policíclico en el que al menos uno de los anillos es aromático e incluye uno o más heteroátomos. Heteroarilo también pretende incluir sistemas de anillos fusionados que incluyen sistemas en los que uno o más de los anillos fusionados no contienen heteroátomos. Los grupos heteroarilo incluyen típicamente un átomo de anillo seleccionado de azufre, nitrógeno u oxígeno. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo y quinoxalinilo. Los radicales heteroarilo pueden unirse a una molécula parental directamente o a través de una unidad estructural de enlace, como un grupo alifático o heteroátomo. Los grupos heteroarilo, como se usan en este documento, pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes adicionales.

El término "heteroarilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heteroarilo como se definió previamente que tiene un radical alquilo, alqueno o alquino que puede unir el grupo heteroarilalquilo a una molécula principal. Ejemplos incluyen piridinilmetilo, pirimidinilmetilo y naftiridinilpropilo. Los grupos heteroarilalquilo como se usan en este documento pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes adicionales.

El término "estructura monocíclica o policíclica", tal como se utiliza en la presente invención, incluye todos los sistemas de anillos que son únicos o policíclicos que tienen anillos que están fusionados o enlazados y se pretende que incluyan sistemas de anillos simples y mixtos seleccionados individualmente de grupos alifáticos, alicíclicos, aromáticos, aralquilo, heterocíclico, heteroaromático y heteroarilalquilo. Dichas estructuras mono y policíclicas pueden contener anillos que son uniformes o tienen grados variables de saturación, incluyendo totalmente saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado. Cada anillo puede comprender átomos del anillo seleccionados de C, N, O y S para dar lugar a anillos heterocíclicos, así como a anillos que comprenden solo los átomos del anillo C que pueden estar presentes en un motivo mixto tal como, por ejemplo, bencimidazol en el que un anillo tiene solo átomos de anillo de carbono y el anillo fusionado tienen dos átomos de nitrógeno. Las estructuras mono o policíclicas pueden sustituirse adicionalmente con grupos sustituyentes tales como, por ejemplo, ftalimida que tiene dos grupos =O unidos a uno de los anillos. En otro aspecto, las estructuras monocíclicas o policíclicas pueden unirse a una molécula parental directamente a través de un átomo del anillo, a través de un grupo sustituyente o una unidad estructural de enlace bifuncional.

El término "acilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical formado por la eliminación de un grupo hidroxilo de un ácido orgánico y tiene la fórmula general -C(O)-X, donde X es típicamente alifático, alicíclico o aromático. Los grupos acilo como se usan en este documento pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes adicionales.

En un aspecto de la presente invención, los compuestos de aminoglucósidos que tienen la fórmula I y VI se modifican mediante la unión covalente de uno o más grupos conjugados que modifican uno o más propiedades de los compuestos, que incluyen, entre otros, farmacodinámica, farmacocinética, unión, absorción, distribución celular, captación celular, carga y eliminación. Los grupos de conjugados se usan de forma rutinaria en las técnicas químicas con una lista preferida que incluye intercaladores, moléculas informadoras, poliaminas, poliamidas, polietilenglicoles, tioéteres, poliéteres, colesterolos, tiocolesterolos, unidades estructurales de ácido cólico, folato, lípidos, fosfolípidos, biotina, fenazina, fenantridina, antraquinona, adamantano, acridina, fluoresceínas, rodaminas, cumarinas y colorantes. Los grupos informadores que son adecuados como grupos conjugados incluyen cualquier unidad estructural que pueda detectarse, por ejemplo, por medios espectroscópicos. Ejemplos de grupos informadores incluyen tintes, fluoruros, fósforos y radiomarcadores. En algunas realizaciones, el grupo informador es biotina, fluoresceína, rodamina, cumarina o compuestos relacionados. Los grupos informadores también pueden unirse a otras unidades estructurales conjugadas. Las unidades estructurales de conjugado pueden unirse directamente a un compuesto de la presente invención o a través de un grupo enlazador o unidad estructural de enlace bifuncional (enlazador o atadura).

El término "grupo protector", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad estructural química lábil que se conoce en la técnica para proteger grupos reactivos que incluyen grupos hidroxilo, amino y tiol, contra reacciones no deseadas durante procedimientos sintéticos. Los grupos protectores se usan típicamente de forma selectiva y/u ortogonal para proteger los sitios durante las reacciones en otros sitios reactivos y luego se pueden eliminar para dejar el grupo desprotegido tal como está o disponible para otras reacciones. Los grupos protectores como se conocen en la técnica se describen en general en Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, New York (1999).

Los grupos pueden incorporarse selectivamente en los aminoglucósidos de la invención como precursores. Por ejemplo, un grupo amino puede colocarse en un compuesto de la invención como un grupo azida que puede convertirse químicamente en el grupo amino en un punto deseado en la síntesis. En general, los grupos están protegidos o presentes como un precursor que será inerte a las reacciones que modifican otras áreas de la molécula parental para su conversión en sus grupos finales en un momento apropiado. Otros grupos protectores o precursores representativos se discuten en Agrawal, et al., *Protocols for Oligonucleotide Conjugates*, Eds, Humana Press; Nueva Jersey, 1994; Vol. 26 pp. 1-72.

Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen t-butilo, t-butoximetilo, metoximetilo, tetrahidropirano, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 2-trimetilsililetilo, p-clorofenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo, 2,6-diclorobencilo, difenilmetilo, p-nitrobencilo, trifenilmetilo, trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, trifenilsililo, formato de benzoilo, acetato, cloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, pivaloato, benzoato, p-fenilbenzoato, 9-fluorenilmetil carbonato, mesilato y tosilato.

Ejemplos de grupos protectores de amino incluyen grupos protectores de carbamato, tales como 2-trimetilsililetoxicarbonilo (Teoc), 1-metil-1-(4-bifenilil)etoxicarbonilo (Bpoc), t-butoxicarbonilo (BOC), aliloxicarbonilo (Alloc), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc) y benciloxicarbonilo (Cbz); grupos protectores de amida, tales como formilo, acetilo, trihaloacetilo, benzoilo y nitrofenilacetilo; grupos protectores de sulfonamida, tales como 2-nitrobencenosulfonilo; y grupos protectores de imina e imida cíclica, tales como ftalimido y ditiasuccinilo.

Los ejemplos de grupos protectores de tiol incluyen trifenilmetilo (tritilo) y bencilo (Bn).

Los compuestos sintetizados pueden separarse de las mezclas de reacción y purificarse adicionalmente mediante procedimientos que incluyen cromatografía en columna, cromatografía líquida a alta presión y recristalización. Otros procedimientos para sintetizar los compuestos de las fórmulas de este documento serán evidentes para los expertos en la técnica. Además, las diversas etapas sintéticas se pueden realizar en una secuencia u orden alternativos para dar los compuestos deseados. Las transformaciones de química sintética y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos descritos en el presente documento son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellas tales como las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), y sus posteriores ediciones.

Los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, dan lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-, α o β , o como (D)- o (L)- tal como para los aminoácidos et al. La presente invención pretende incluir todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticos se pueden preparar a partir de sus respectivos precursores ópticamente activos mediante los procedimientos descritos anteriormente, o resolviendo las mezclas racémicas. La resolución puede llevarse a cabo en presencia de un agente de resolución, por cromatografía o por cristalización repetida o por alguna combinación de estas técnicas que son conocidas por los expertos en la técnica. Se pueden encontrar más detalles sobre las resoluciones en Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981). Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefinicos, otra insaturación u otros centros de asimetría geométrica y, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos E y Z o isómeros cis y trans. Asimismo, todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas. La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparece aquí se selecciona solo por conveniencia y no pretende designar una configuración particular a menos que el texto así lo indique; por lo tanto, un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-heteroátomo representado aquí arbitrariamente como trans puede ser cis, trans o una mezcla de los dos en cualquier proporción.

Los organismos susceptibles generalmente incluyen aquellos organismos grampositivos y gramnegativos, aerobios y anaeróbicos cuyo crecimiento puede ser inhibido por los compuestos de la invención tales como *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Sarcina*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Proteus*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Nisseria*, *Baccillus*, *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Clostridium*, *Salmonella*, *Shigella*, *Serratia*, *Haemophilus*, *Brucella* y otros organismos.

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención poseen actividad antibacteriana contra un amplio espectro de bacterias gram positivas y gram negativas, así como enterobacterias y anaerobios. Los compuestos, debido a su actividad *in vitro*, se pueden usar en soluciones de lavado para la inhibición de la superficie del

crecimiento bacteriano, por ejemplo, en la esterilización de prendas de vidrio o como un aditivo en composiciones de lavado de tejidos.

Por consiguiente, se proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un procedimiento para tratar una infección bacteriana en un mamífero que comprende administrar al mamífero, por ejemplo, un ser humano, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. Por "cantidad efectiva" se entiende una cantidad de compuesto que tras la administración es capaz de reducir o prevenir la proliferación de las bacterias o reducir o prevenir los síntomas asociados con la infección bacteriana. La cantidad real de compuesto administrado y la ruta de administración dependerán de la enfermedad o bacteria en particular, así como de otros factores como el tamaño, la edad, el sexo y el origen étnico del individuo que se está tratando, y se determina mediante un análisis de rutina. Los compuestos de la invención también pueden formularse en composiciones junto con vehículos farmacéuticamente aceptables para inyección parenteral, para administración oral en forma sólida o líquida, para administración rectal. En los procedimientos de la invención, el compuesto puede administrarse por vía oral (incluyendo bucal, sublingual, inhalación), nasal, rectal, vaginal, intravenosa, intradérmica, subcutánea y tópica. Los compuestos se formularán en composiciones adecuadas para la administración, por ejemplo, con vehículos, diluyentes, espesantes, adyuvantes, etc. adecuados, como es habitual en la técnica de formulación. Las composiciones de la invención también pueden incluir ingredientes activos adicionales. Las formas de dosificación incluyen soluciones, polvos, tablas, cápsulas, cápsulas de gel, supositorios, pomadas y cremas tópicas y aerosoles para inhalación.

Las formulaciones para administración no parenteral pueden incluir soluciones acuosas estériles que también pueden contener reguladores, diluyentes y otros aditivos adecuados. Se pueden usar sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables adecuadas para administración no parenteral que no reaccionan de forma perjudicial con los compuestos de la invención. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, soluciones salinas, alcohol, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Las formulaciones se pueden esterilizar y, si se desea, mezclar con agentes auxiliares, por ejemplo, lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, reguladores, colorantes, aromas y/o sustancias aromáticas que no reaccionan de forma perjudicial con los compuestos de la invención. Las suspensiones acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, incluyendo, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes.

En una realización preferida, los compuestos de la invención se administran mediante administración oral. Las composiciones para administración oral incluyen polvos o gránulos, suspensiones o soluciones en agua o medios no acuosos, cápsulas, sobres, trociscos, comprimidos o SEC (cápsulas o cápsulas elásticas blandas). Deseablemente, se pueden agregar espesantes, agentes aromatizantes, diluyentes, emulsionantes, adyuvantes de dispersión, sustancias transportadoras de aglutinantes a tales formulaciones. El uso de tales formulaciones tiene el efecto de suministrar el ácido nucleico al canal alimentario para la exposición a la mucosa del mismo. Por consiguiente, la formulación puede consistir en un material eficaz para proteger el compuesto de los extremos del pH del estómago, o en la liberación del compuesto a lo largo del tiempo, para optimizar el suministro del mismo a un sitio de mucosa particular. Los recubrimientos entéricos para tabletas, cápsulas y comprimidos resistentes a los ácidos son conocidos en la técnica y típicamente incluyen acetato ftálico, propilenglicol y monoleato de sorbitán.

En la técnica se conocen bien diversos procedimientos para producir formulaciones para el suministro alimentario. Véase, en general, Nairn, Capítulo 83; Bloque, capítulo 87; Rudnic et. al., capítulo 89; y Longer et. al., Capítulo 91 en: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990, Las formulaciones de la invención se pueden convertir de manera conocida en las formulaciones habituales, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, píldoras, gránulos, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones, utilizando excipientes o solventes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. El compuesto terapéuticamente activo debe estar presente en cada caso en una concentración de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 95 % en peso de la mezcla total, es decir, en cantidades que sean suficientes para alcanzar el intervalo de dosificación deseado. Las formulaciones se preparan, por ejemplo, extendiendo los compuestos activos con solventes y/o excipientes, si es apropiado usando agentes emulsionantes y/o agentes dispersantes, y, por ejemplo, en el caso de que se use agua como diluyente, los solventes orgánicos pueden ser utilizados como solventes auxiliares si es apropiado.

Las composiciones se pueden formular de una manera convencional usando vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales, según sea apropiado. Por lo tanto, la composición puede prepararse por medios convencionales con vehículos o excipientes adicionales, tales como agentes de unión (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); filtros (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógeno fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón o glicolato de almidón sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse por procedimientos que se conocen en la técnica. Las preparaciones también pueden contener agentes aromatizantes, colorantes y/o edulcorantes según sea apropiado.

Las formulaciones farmacéuticas, que pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria, pueden prepararse de acuerdo con técnicas convencionales bien conocidas en la industria farmacéutica. Tales técnicas incluyen la etapa de asociar los ingredientes activos con el(los) vehículo(s) o excipiente(s) farmacéutico(s). En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima los ingredientes activos con portadores líquidos o portadores de suela finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, conforman el producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o tabletas, cada una de las cuales contiene cantidades predeterminadas de los ingredientes activos; como polvos o gránulos; como soluciones o suspensiones en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. Una tableta se puede hacer por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada, los ingredientes activos en una forma de flujo libre, como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente de superficie activa o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente recubrirse o marcarse y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada de los ingredientes activos en los mismos.

Incluidas dentro del alcance de la presente invención están las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores. Como se usa en el presente documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácido no tóxicas y sales de metales alcalinotérreos de los compuestos de la invención. Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de la invención, o por separado haciendo reaccionar la base libre o las funciones ácidas con un ácido o base orgánico adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen el clorhidrato, bromhidrato, sulfato, bisulfato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, mesilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, sales de glucoheptonato, lactobionato y lauril sulfato. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen las sales de sodio, calcio, potasio y magnesio.

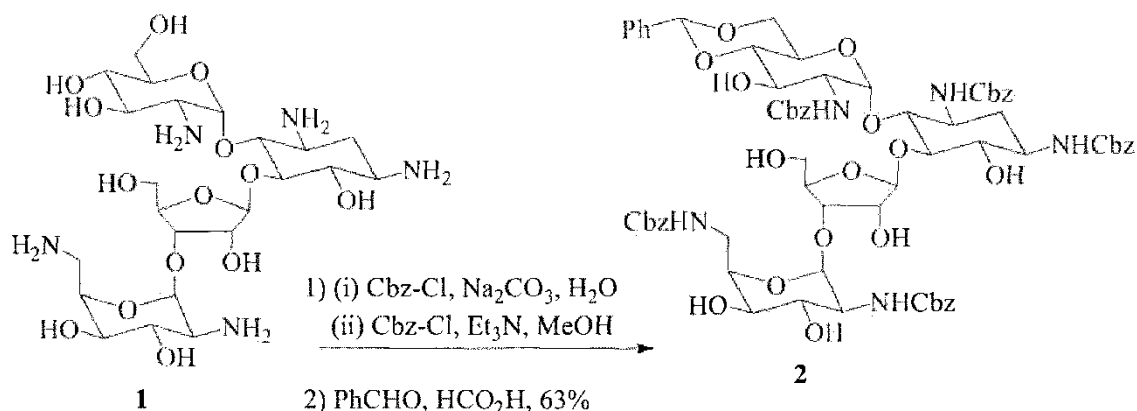
Incluidos dentro del alcance de la presente invención están los profármacos de los compuestos anteriores. Como se usa en el presente documento, el término "profármaco" se refiere a un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o por solvolisis en un compuesto biológicamente activo de la presente invención. Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la presente invención que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede estar inactivo cuando se administra a un sujeto que lo necesita, pero se convierte in vivo en un compuesto activo. Los profármacos típicamente se transforman rápidamente in vivo para producir el compuesto activo, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. El compuesto profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)). También se proporciona una discusión de los profármacos en Higuchi, T., et al, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, vol. 14, y en Boreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo unido covalentemente, que libera un compuesto activo de la presente invención in vivo cuando tal profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos se preparan generalmente modificando grupos funcionales de una manera tal que la modificación se escinde, ya sea por manipulación rutinaria o *in vivo*, produciendo el compuesto original. Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos de la presente invención en los que los grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un sujeto mamífero, se separa para formar los grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo. Así, los ejemplos representativos de profármacos incluyen derivados de acetato, formiato y benzoato de alcohol y grupos funcionales amina de los compuestos de la presente invención. Además, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH), se pueden emplear ésteres, tales como ésteres metílicos y ésteres etílicos.

Los productos metabólicos *in vivo* pueden resultar de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la divulgación incluye compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Dichos productos se identifican típicamente administrando un compuesto radiomarcado de la invención en una dosis detectable a un animal, como rata, ratón, cobaya, mono o humano, lo que permite suficiente tiempo para que se produzca el metabolismo y aísla sus productos de cobertura de la orina, sangre u otras muestras biológicas.

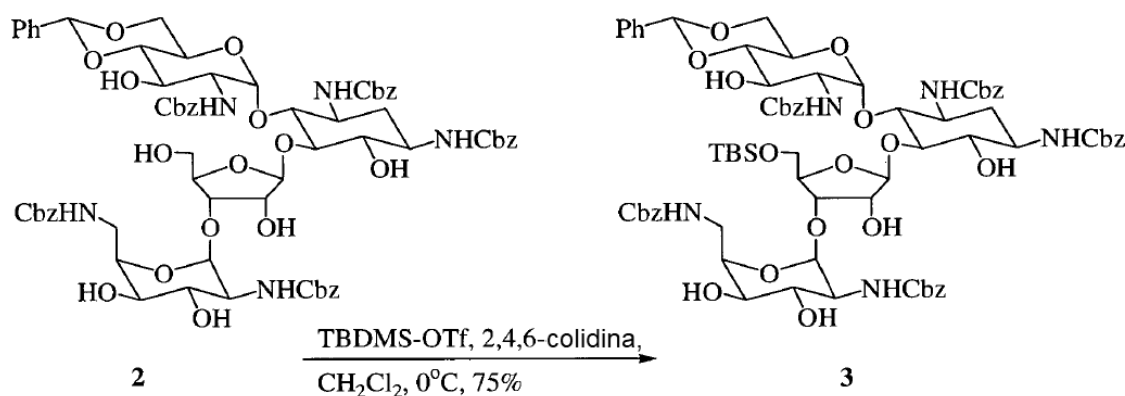
Ejemplos

Los compuestos 22, 76, 82 y 84 descritos a continuación son ejemplos de acuerdo con la presente invención. Solo los ejemplos cubiertos por el alcance de las reivindicaciones forman parte de la invención.

Ejemplo 1**4',6'-O-benciliden-penta-N-benciloxicarbonil paromomicina (2)**

Se añadieron carbonato de sodio (55,0 g, 0,523 mol) y Cbz-Cl (20,00 ml, 0,139 mol) a sulfato de paromomicina (30,00 g, 0,0271 mol) en agua (500 ml). Después de 35 horas bajo agitación vigorosa, el agua se decantó y el precipitado blanco se lavó con agua dos veces. Se añadió una solución de trietilamina (97,00 ml, 0,697 mols) en metanol (600 ml), seguido de Cbz-Cl (25,00 ml, 0,174 mol). Después de 24 horas, se añadió dimetilamina (100 ml de una solución acuosa al 40 %) para apagar el Cbz-Cl restante. Los disolventes se evaporaron y el aceite se lavó con metanol al 3 % en éter dos veces y agua. El sólido pegajoso resultante se codestiló con piridina (200 ml) tres veces y a la mitad del volumen de la tercera codestilación, se añadió tolueno (200 ml) y los disolventes se evaporaron a sequedad. Se realizó otra codestilación con tolueno (300 ml) antes de calentar el matraz a 60°C bajo un vacío de 10 mm Hg durante 12 horas. Se añadió benzaldehído recién destilado (400 ml) al sólido blanco resultante y se usó sonicación para formar una solución. A la mezcla agitada se le agregaron tamices moleculares de 4 angstrom (15 g) y ácido fórmico (20,00 ml, 0,530 mol). Después de agitar durante 12 horas a temperatura ambiente, la mezcla se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo agitada de Na₂CO₃ acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo (3 veces) y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó hasta sequedad y el exceso de benzaldehído se eliminó al vacío para obtener un sólido crudo, que se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (MeOH al 3 %/CH₂Cl₂) para obtener el Compuesto 2 puro (23,89 g, 63 %).

El análisis espectroscópico del material resultante fue consistente con los datos reportados en la literatura para el material idéntico (Hanessian S., Takamoto T., Massé R., Patil G.; antibióticos aminoglucósidos: conversión química de neomicina B, paromomicina, y lividomicina B en pseudosacáridos bioactivos; Can. J. Chem., 1978, 56, 1482).

Ejemplo 2**4',6'-O-benciliden-penta-N-benciloxicarbonil-5"-O-tert-butildimetilsilil paromomicina (3)**

El alcohol, compuesto 2 (6,00 g, 4,367 mmol) secado por dos codestilaciones con tolueno se disolvió en CH₂Cl₂ (400 ml) y se añadieron 2,4,6-colidina (1,15 ml, 8,735 mmol) seguida de TBDMSOTf (0,50 ml, 2,184 mmol) a 0°C. Después de 18 horas, se agregaron 0,6 equivalentes de TBDMSOTf y 6 horas más tarde, parte del CH₂Cl₂ se

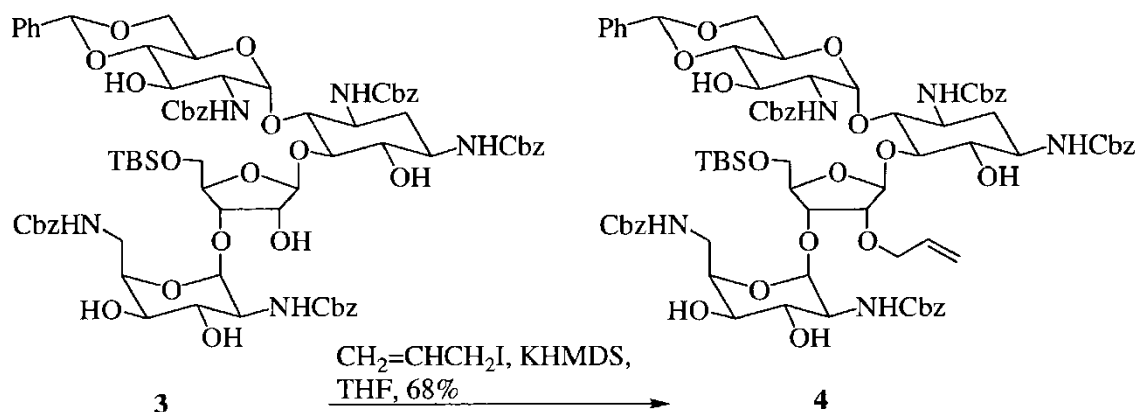
evaporó a un volumen menor para lavar con HCl (0,5 M) dos veces y H₂O. El secado con Na₂SO₄ y la purificación por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 2 %/CH₂Cl₂) dio el Compuesto 3 (4,861 g, 75 %).

[α]_D + 41,8° (c 0,9, CHCl₃); R_f 0,6 (CHCl₃:EtOAc:MeOH (20:5:3)); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60-7,10 (m, 30H), 5,60-3,00 (m, 41H), 2,20 (m, 1H), 1,30 (m, 1H), 0,83 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); ESI *m/z* calculado C₇₆H₉₃N₅O₂₄Si 1487,60 encontrado 1488,9.

5

Ejemplo 3

2''-O-alil-4',6'-O-bencilideno-penta-N-benciloxicarbonil-5''-O-tert-butildimetilsilil paromomicina (4)



El compuesto 3 (2,10 g, 1,411 mmol) se destiló conjuntamente con tolueno dos veces y el residuo se disolvió en THF seco (70 ml) en un matraz cubierto con papel de aluminio. Se añadió yoduro de alilo (1,29 ml, 14,11 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución 0,5 M de KHMDS en tolueno (1,411 ml, 0,706 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se agregaron 0,3 equivalentes de KHMDS y 6 horas después, la mezcla de reacción se detuvo con una solución acuosa de NH₄Cl saturado (2 ml) y agua. El THF se evaporó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 veces) y la capa orgánica se lavó con una solución de tiosulfato de sodio y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó hasta sequedad para proporcionar un sólido crudo, que se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (1,5 % MeOH/CH₂Cl₂) proporcionando el correspondiente alil éter, Compuesto 4 (1,468 g, 68 %).

10

15

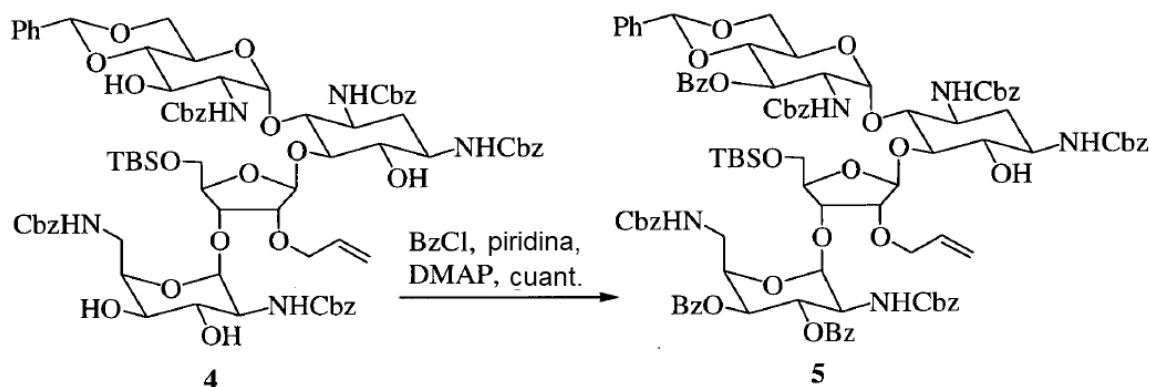
[α]_D + 22,2° (c 2,6, CHCl₃); R_f 0,7 (CHCl₃:EtOAc:MeOH (20:5:3)); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60-7,10 (m, 30H), 6,30-3,00 (m, 44H), 2,20 (m, 1H), 1,30 (m, 1H), 0,83 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 157,7, 157,1, 156,5, 155,6, 137,2, 136,2, 135,7, 128,8, 128,5, 128,4, 128,0, 127,9, 127,4, 126,3, 126,0, 101,5, 99,4, 85,2, 82,3, 81,4, 77,2, 76,9, 76,6, 76,2, 74,2, 72,7, 69,5, 68,5, 67,3, 66,7, 63,5, 62,8, 56,5, 52,7, 50,8, 40,1, 33,7, 25,8, 18,1, 14,1, -5,3, -5,5, -5,8; ESI *m/z* calculado para C₇₉H₉₇N₅O₂₄Si 1527,63, encontrado 1528,8.

20

Ejemplo 4

2''-O-alil-3''',4''',4'''-tri-O-benzoil-4',6'-O-bencilideno-penta-N-benciloxicarbonil-5''-O-tert-butildimetilsilil paromomicina (5)

25

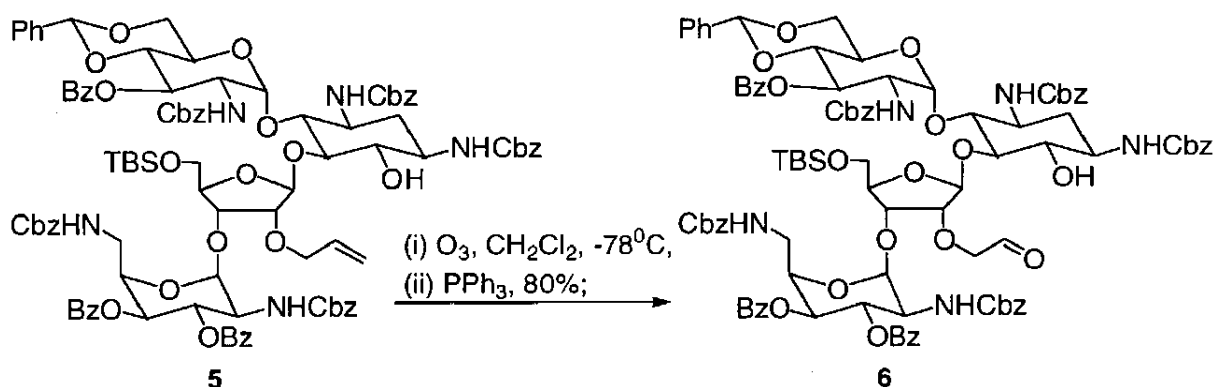


Una solución que contenía el Compuesto 4 (5,30 g, 3,46 mmol) y N,N-dimetil-4-aminopiridina (100 mg) en piridina seca (100 ml) se trató con cloruro de benzoilo (3,017 ml, 34,641 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. Se añadió agua (5 ml) y, después de dejar reposar durante 10 minutos, se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, HCl 0,5 M y agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (EtOAc/hexano 1:1) para dar el Compuesto 5 (5,3 g, cuantitativo).

[α]_D + 11,6° (c 2,5, CHCl₃); R_f 0,6 (1:1 EtOAc/ hexano); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,10-7,10 (m, 47H), 6,30-3,00 (m, 44H), 2,20 (m, 1H), 1,30 (m, 1H), 0,83 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 158,5, 156,4, 138,0, 137,0, 136,9, 136,8, 136,5, 129,6, 129,5, 129,4, 129,2, 129,1, 129,0, 128,8, 128,7, 128,4, 128,3, 128,2, 128,1, 127,0, 98,5, 82,2, 78,1, 70,3, 70,2, 68,0, 67,8, 67,6, 67,4, 67,2, 26,6, 18,9; ESI m/z calculado para C₁₀₀H₁₀₉N₅O₂₇Si 1839,71 encontrado 1840,9.

Ejemplo 5

3',3''',4'''-tri-O-benzoil-4'-O-bencilideno-penta-N-benciloxicarbonil-2''-O-metilencarbonil-5''-O-tert-butildimetilsilil paromomicina (6)

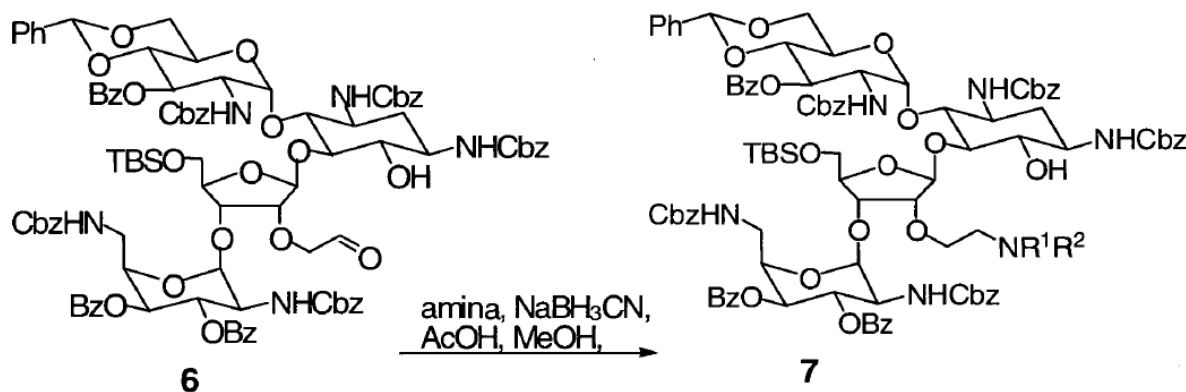


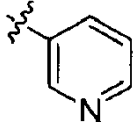
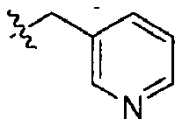
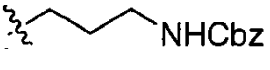
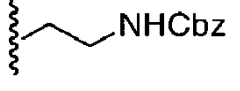
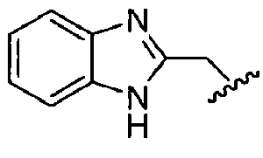
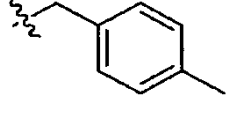
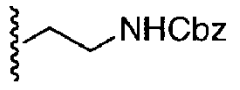
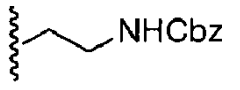
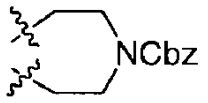
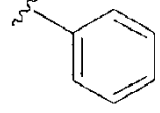
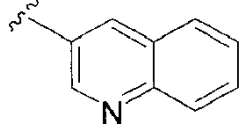
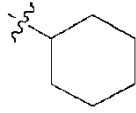
El derivado de alil éter, compuesto 5 (2,00 g, 1,086 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml) se enfrió a -78°C y se burbujeó ozono durante 2 horas, después de lo cual se eliminó el exceso de ozono mediante burbujeo de argón. La mezcla se trató con PPh₃ (427 mg, 1,629 mmol), se calentó a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a vacío. El sólido crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (EtOAc/hexano 2:3) para dar el aldehído, el Compuesto 6 (1,627 g, 80 %).

R_f 0,4 (1:1 EtOAc/hexano); ESI m/z C₉₉H₁₀₇N₅O₂₈Si 1841,69, encontrado 1842,9.

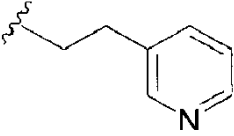
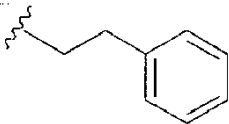
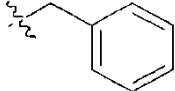
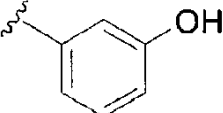
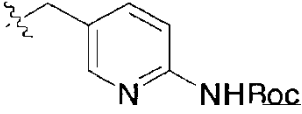
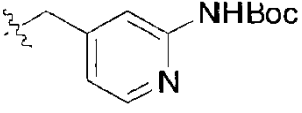
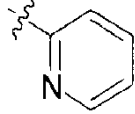
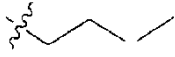
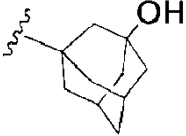
Ejemplo 6

Procedimiento general para la aminación reductiva:

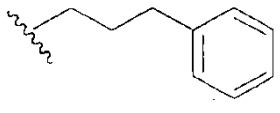
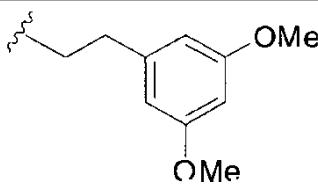
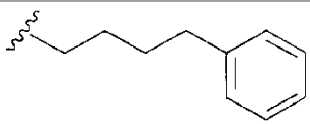
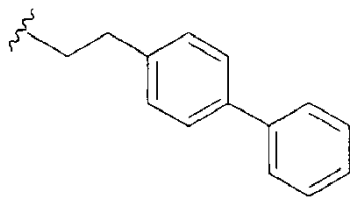
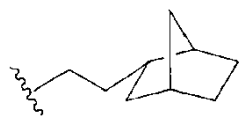
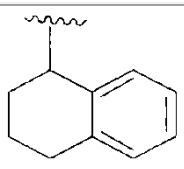
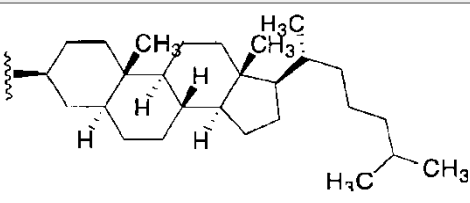
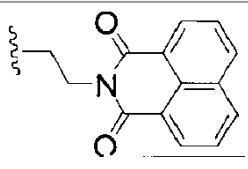


Compuesto	R ¹	R ²
7a	H	
7b	H	
7c	H	
7d	H	
7e	H	
7f	H	
7g	Me	Me
7h		
7i		
7l	H	
7m	H	
7n	H	

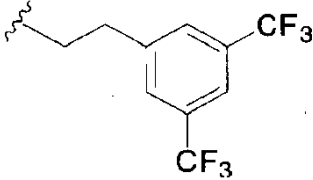
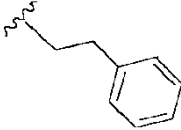
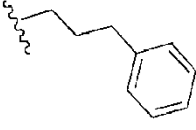
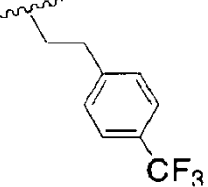


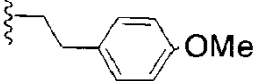
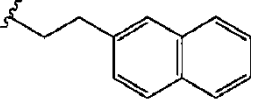
(continuación)

Compuesto	R ¹	R ²
7o	H	
7p	H	
7q	H	
7r	H	
7s	H	
7t	H	
7u	H	
7v	H	
7w	H	

(continuación)

Compuesto	R ¹	R ²
7x	H	
7y	H	
7z	H	
7aa	H	
7ab	H	
7ac	H	
7ad	H	
7ae	H	

(continuación)

Compuesto	R ¹	R ²
7af	H	
7ag		
7ah	H	
7ai		
7aj	H	
7ak	H	

5 A una mezcla del Compuesto 6 (80,0 mg, 0,043 mmol) y la amina apropiada (0,129 mmol) en MeOH seco (3 ml) se añadió ácido acético (0,1 ml) seguido de NaBH₃CN (1,0 M en THF, 60 µl). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se eliminaron al vacío y el sólido crudo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución de NaHCO₃ saturado y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó por cromatografía instantánea.

10 Compuesto 7a. Rendimiento del 90 % a partir de 2-aminopiridina y compuesto 6 usando el procedimiento general anterior; eluyente de cromatografía instantánea sobre gel de sílice: EtOAc:hexano (4:1); [α]_D + 15,7⁰ (c 1,3, CHCl₃); R_f 0,5 (EtOAc); ESI m/z C₁₀₄H₁₁₃N₇O₂₇Si 1919,75, encontrado 1920,8;

Compuesto 7b. Rendimiento del 90 % a partir de 2-(aminometil)piridina y compuesto 6 usando el procedimiento general anterior; eluyente de cromatografía instantánea sobre gel de sílice: MeOH al 3 %/CH₂Cl₂; [α]_D + 17,8⁰ (c 0,9, CHCl₃); R_f 0,6 (5 % MeOH/CH₂Cl₂); ESI m/z C₁₀₅H₁₁₅N₇O₂₇Si 1933,76, encontrado 1934,8;

15 Compuesto 7c. Un rendimiento del 90 % a partir de N-1-(benciloxicarbonil)-1,3-diaminopropano y el compuesto 6 usando el procedimiento general anterior; eluyente de cromatografía instantánea sobre gel de sílice: MeOH al 3 %/CH₂Cl₂; [α]_D + 12,7⁰ (c 0,8, CHCl₃); R_f 0,5 (5 % MeOH/CH₂Cl₂); FAB m/z C₁₁₀H₁₂₃N₇O₂₉Si 2033,81, encontrado 2036,1.

20 Compuesto 7d. Rendimiento del 90 % a partir de N-1-(benciloxicarbonil)-1,2-diaminoetano y compuesto 6 usando el procedimiento general anterior; eluyente de cromatografía instantánea sobre gel de sílice: MeOH al

- 3 %/CH₂Cl₂; [α]_D + 21,6,7⁰ (c 1,7, CHCl₃); R_f 0,5 (5 % MeOH/CH₂Cl₂); ESI m/z C₁₀₉H₁₂₁N₇O₂₉Si 2019,80, encontrado 2021,9;
- 5 Compuesto 7e. Rendimiento del 90 % a partir de 2-aminometilbencimidazol y compuesto 6 usando el procedimiento general anterior (nota: el bencilideno y el TBS se eliminaron a menudo durante la aminación reductiva); eluyente de cromatografía instantánea sobre gel de sílice: 7 % de MeOH/CH₂Cl₂; [α]_D + 11,5⁰ (c 1,1, CHCl₃); R_f 0,5 (10 % MeOH/CH₂Cl₂); ESI m/z C₉₄H₉₈N₈O₂₇ 1770,65, encontrado 1771,7;
- 10 Compuesto 7f. Rendimiento del 90 % a partir de p-metilbencilamina y compuesto 6 usando el procedimiento general anterior; eluyente de cromatografía instantánea sobre gel de sílice: MeOH al 3 %/CH₂Cl₂; [α]_D + 8,9⁰ (c 1,7, CHCl₃); R_f 0,6 (5 % MeOH/CH₂Cl₂); ESI m/z C₁₀₇H₁₁₈N₆O₂₇Si 1946,78, encontrado 1947,5.
- 15 Compuesto 7g. Rendimiento del 90 % a partir de dimetilamina y compuesto 6 usando el procedimiento general anterior; eluyente de cromatografía instantánea sobre gel de sílice: MeOH al 3 %/CH₂Cl₂; [α]_D + 28,3⁰ (c 0,8, CHCl₃); R_f 0,6 (10 % MeOH/CH₂Cl₂); ESI m/z C₁₀₁H₁₁₄N₆O₂₇Si 1870,75, encontrado 1871,8;
- 20 Compuesto 7h. Rendimiento del 90 % a partir de bis-[N-1-(benciloxicarbonil)aminoetil]amina y compuesto 6 usando el procedimiento general anterior; eluyente de cromatografía instantánea sobre gel de sílice: MeOH al 3 %/CH₂Cl₂; [α]_D + 10,8⁰ (c 1,5, CHCl₃); R_f 0,7 (5 % MeOH/CH₂Cl₂); ESI m/z C₁₀₂H₁₁₆N₈O₃₃ 1980,76, encontrado 1981,7;
- 25 Compuesto 7i. Rendimiento del 90 % a partir de N-1-(benciloxicarbonil)piperazina y compuesto 6 usando el procedimiento general anterior; eluyente de cromatografía instantánea sobre gel de sílice: MeOH al 3 %/CH₂Cl₂; [α]_D + 13,1⁰ (c 1,2, CHCl₃); R_f 0,5 (5 % MeOH/CH₂Cl₂); FAB m/z C₁₁₈H₁₂₈N₇O₃₀Si 2150,85, encontrado 2149,6.
- 30 Compuesto 7l. 88 % de rendimiento de anilina y compuesto 6 usando el procedimiento general anterior; ESI m/z C₁₀₅H₁₁₄N₆O₂₇Si 1920,14, encontrado 1921,0; No ¹H RMN disponible.
- 35 Compuesto 7m. 84 % de rendimiento a partir de 3-aminoquinolina y compuesto 6 usando el procedimiento general anterior; ESI m/z C₁₀₈H₁₁₅N₇O₂₇Si 1971,18, encontrado 1972,0.
- 40 Compuesto 7n. Rendimiento del 88 % a partir de ciclohexilamina y compuesto 6 usando el procedimiento general anterior; ESI m/z C₁₀₅H₁₂₀N₆O₂₇Si 1926,19, encontrado 1927,0.
- 45 Compuesto 7o. 92 % de rendimiento a partir de 3-(2-aminoetil)piridina y el compuesto 6 usando el procedimiento general anterior; ESI m/z C₁₀₆H₁₁₇N₇O₂₇Si 1949,18, encontrado 1950,3.
- 50 Compuesto 7p. Rendimiento del 74 % a partir de n-fenilamina y compuesto 6 usando el procedimiento general anterior; ESI m/z C₁₀₇H₁₁₈N₆O₂₇Si 1948,19, encontrado 1949,1.
- El compuesto 7q se preparó a partir de bencilamina y los compuestos 6 y posteriormente se llevó directamente al siguiente paso sin una caracterización adicional.
- El compuesto 7r se preparó a partir de 3-aminofenol y los compuestos 6 y posteriormente se llevó directamente al siguiente paso sin más caracterización.
- El compuesto 7s se preparó a partir de N-2-(t-butoxicarbonilamino)-5-(aminometil)piridina y compuestos 6 y posteriormente se llevó directamente al siguiente paso sin más caracterización.
- El compuesto 7t se preparó a partir de N-2-(t-butoxicarbonilamino)-4-(aminometil)piridina y compuestos 6 y posteriormente se llevó directamente al siguiente paso sin más caracterización.
- Compuesto 7u. Rendimiento del 90 % a partir de 2-aminopiridina y compuesto 6 usando el procedimiento general anterior; ESI m/z C₁₀₄H₁₁₃N₇O₂₇Si 1921,13, encontrado 1921,0
- El compuesto 7v se preparó a partir de 3,3-dimetilaminopropano y los compuestos 6 y posteriormente se llevó directamente al siguiente paso sin más caracterización.
- El compuesto 7w se preparó a partir de 1-amino-3-hidroxiadamantano y los compuestos 6 y posteriormente se llevó directamente al siguiente paso sin una caracterización adicional.
- Compuesto 7x. Rendimiento del 85 % a partir de n-fenpropilamina y compuesto 6 usando el procedimiento general anterior; ESI m/z C₁₀₈H₁₂₀N₆O₂₇Si 1962,22, encontrado 1963,3
- El compuesto 7y se preparó a partir de 1-amino-2-(2,4-dimetoxifen-1-il)etano y los compuestos 6 y posteriormente se llevó directamente al siguiente paso sin más caracterización.
- El compuesto 7z se preparó a partir de n-fenbutilamina y el compuesto 6 y posteriormente se llevó directamente al siguiente paso sin una caracterización adicional.

El compuesto 7aa se preparó a partir de (4-fenil)fenetilamina y el compuesto 6 y posteriormente se llevó directamente al siguiente paso sin una caracterización adicional.

El compuesto 7ab se preparó a partir de 1-amino-2-(norborn-2-il)etano y el compuesto 6 y posteriormente se llevó directamente al siguiente paso sin más caracterización.

5 El compuesto 7ac se preparó a partir de 2-aminonaftileno y el compuesto 6 y posteriormente se llevó directamente al siguiente paso sin una caracterización adicional.

El compuesto 7ad se preparó a partir del colesterol sustituido con amino y el compuesto 6 y posteriormente se llevó directamente al siguiente paso sin una caracterización adicional.

10 El compuesto 7ae se preparó a partir de 2-(2-amino-etil)-benzo[de]isoquinolina-1,3-diona y los compuestos 6 y posteriormente se llevó directamente al siguiente paso sin más caracterización.

El compuesto 7af se preparó a partir de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etilamina y el compuesto 6 y posteriormente se llevó directamente al siguiente paso sin más caracterización.

El compuesto 7ag se preparó a partir de fenetil-(3-fenil-propil)-amina y el compuesto 6 y posteriormente se llevó directamente al siguiente paso sin más caracterización.

15 El compuesto 7ah se preparó a partir de 2-(4-trifluorometil-fenil)-etilamina y el compuesto 6 y posteriormente se llevó directamente al siguiente paso sin más caracterización.

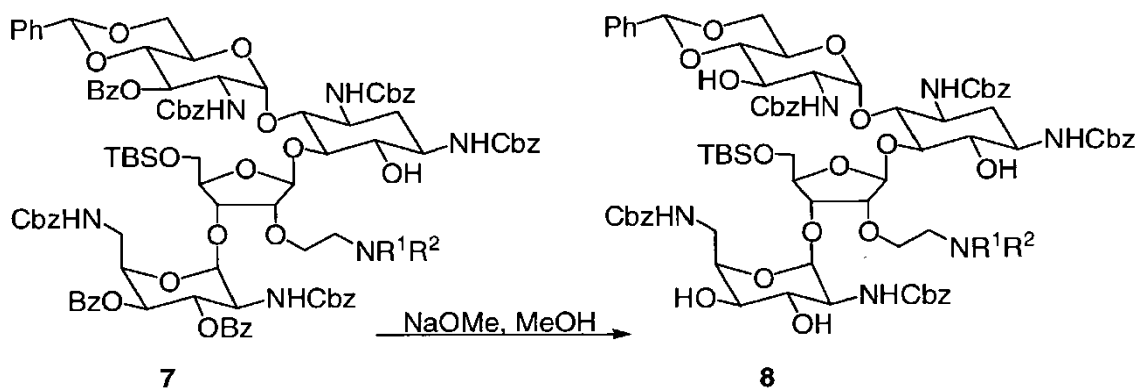
El compuesto 7ai se preparó a partir de dioctilamina y el compuesto 6 y posteriormente se llevó directamente al siguiente paso sin más caracterización.

20 El compuesto 7aj se preparó a partir de 2-(4-metoxifenil)etilamina y el compuesto 6 y posteriormente se llevó directamente a la siguiente etapa sin una caracterización adicional.

El compuesto 7ak se preparó a partir de 2-(naftil)etilamina y el compuesto 6 y posteriormente se llevó directamente al siguiente paso sin más caracterización.

Ejemplo 7

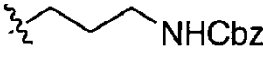
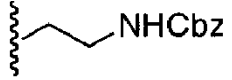
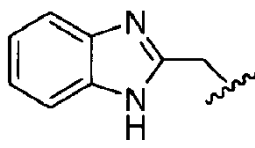
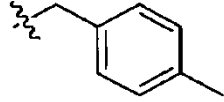
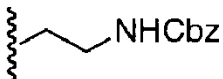
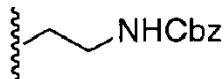
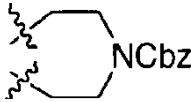
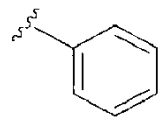
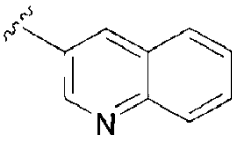
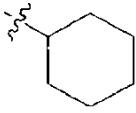
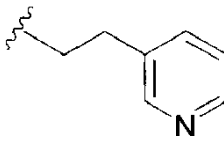
Procedimiento general para la desbenzoilación:



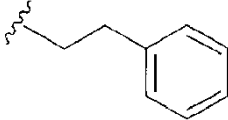
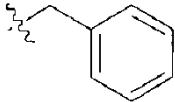
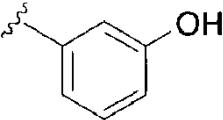
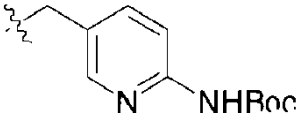
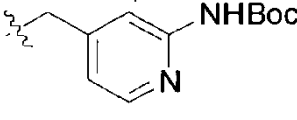
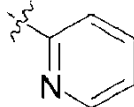
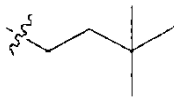
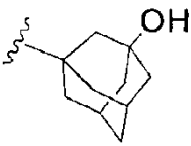
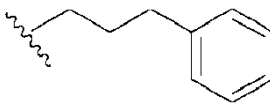
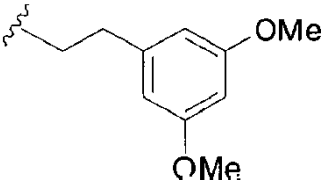
25

Compuesto	R ¹	R ²
8a	H	
8b	H	

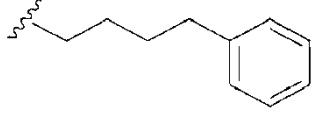
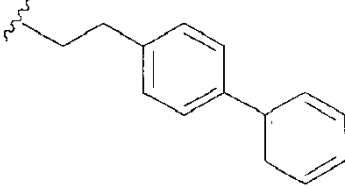

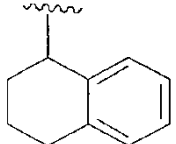
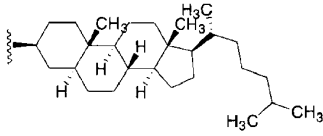
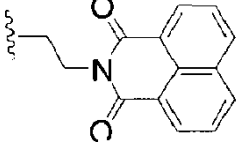
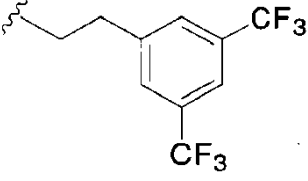
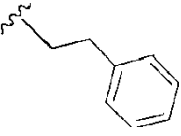
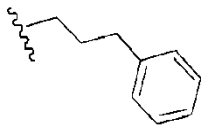
(continuación)

Compuesto	R ¹	R ²
8c	H	
8d	H	
8e	H	
8f	H	
8g	Me	Me
8h		
8i		
8l	H	
8m	H	
8n	H	
8o	H	

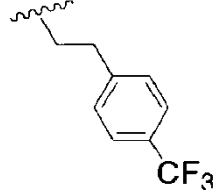
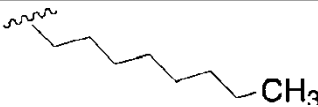
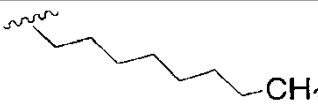
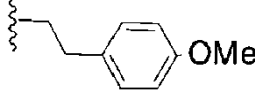
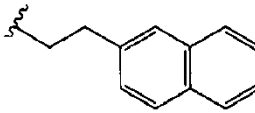
(continuación)

Compuesto	R ¹	R ²
8p	H	
8q	H	
8r	H	
8s	H	
8t	H	
8u	H	
8v	H	
8w	H	
8x	H	
8y	H	

(continuación)

Compuesto	R ¹	R ²
8z	H	
8aa	H	
8ab	H	
8ac	H	
8ad	H	
8ae	H	
8af	H	
8ag		

(continuación)

Compuesto	R ¹	R ²
8ah	H	
8ai		
8aj	H	
8ak	H	

5 El éster se trató con una cantidad catalítica de NaOMe en MeOH (1:1, 2 ml, pH 9-10) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se enfrió a -78°C y se añadió hielo seco, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en CH₂Cl₂ y se filtró sobre Celite. Después de eliminar el disolvente a vacío, el sólido se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice.

- 10 Compuesto 8a. Rendimiento del 95 % a partir del compuesto 7a siguiendo el procedimiento general; eluyente de cromatografía instantánea sobre gel de sílice: MeOH al 5 %/CH₂Cl₂; [α]_D + 8,9⁰ (c 1,4, MeOH); R_f 0,2 (5 % MeOH/CH₂Cl₂); ESI m/z C₈₃H₁₀₁N₇O₂₄Si 1607,67, encontrado 1630,8 (M + Na);
- 15 Compuesto 8b. Rendimiento del 95 % a partir del compuesto 7b siguiendo el procedimiento general; eluyente de cromatografía instantánea sobre gel de sílice: MeOH al 5 %/CH₂Cl₂; [α]_D + 10,3⁰ (c 1,1, MeOH); R_f 0,1 (5 % MeOH/CH₂Cl₂); ESI m/z C₈₄H₁₀₃N₇O₂₄Si 1621,68, encontrado 1644,8 (M + Na);
- 20 Compuesto 8c. Rendimiento del 95 % a partir del compuesto 7c siguiendo el procedimiento general; eluyente de cromatografía instantánea sobre gel de sílice: MeOH al 5 %/CH₂Cl₂; R_f 0,1 (5 % de MeOH/CH₂Cl₂).
- 25 Compuesto 8d. Rendimiento del 95 % a partir del compuesto 7d siguiendo el procedimiento general; eluyente de cromatografía instantánea sobre gel de sílice: MeOH al 5 %/CH₂Cl₂; R_f 0,1 (5 % de MeOH/CH₂Cl₂);
- 30 Compuesto 8e. Rendimiento del 95 % a partir del compuesto 7e siguiendo el procedimiento general (el bencilideno y el TBS se eliminaron durante la aminación reductiva); eluyente de cromatografía instantánea sobre gel de sílice: MeOH al 10 %/CH₂Cl₂; [α]_D + 7,3⁰ (c 1,6, MeOH); R_f 0,2 (10 % MeOH/CH₂Cl₂); ESI m/z C₇₃H₈₆N₈O₂₄Si 1458,58, encontrado 1459,7;
- 35 Compuesto 8f. Rendimiento del 95 % a partir del compuesto 7f siguiendo el procedimiento general; eluyente de cromatografía instantánea sobre gel de sílice: MeOH al 5 %/CH₂Cl₂; [α]_D + 11,3⁰ (c 0,8, MeOH) R_f 0,1 (5 % MeOH/CH₂Cl₂). ESI m/z C₇₃H₈₆N₆O₂₄Si 1432,59, encontrado 1433,4;
- 40 Compuesto 8g. Rendimiento del 95 % a partir del compuesto 7g siguiendo el procedimiento general; eluyente de cromatografía instantánea sobre gel de sílice: MeOH al 10 %/CH₂Cl₂; [α]_D + 11,6⁰ (c 1,1, MeOH); R_f 0,4 (10 % MeOH/CH₂Cl₂);
- 45 Compuesto 8i. Rendimiento del 95 % a partir del compuesto 9i siguiendo el procedimiento general; eluyente de cromatografía instantánea sobre gel de sílice: MeOH al 5 %/CH₂Cl₂; [α]_D + 17,6⁰ (c 0,4, MeOH) R_f 0,3 (5 % MeOH/CH₂Cl₂). ESI m/z C₉₀H₁₁₂N₇O₂₆Si 1734,74 encontrado 1732,1.

ES 2 707 787 T3

- Compuesto 8l. 82 % de rendimiento del compuesto 7l siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{87}H_{102}N_6O_{24}Si$ 1607,82, encontrado 1608,9; se tomó 1H RMN y es consistente con la estructura.
- Compuesto 8m. 79 % de rendimiento del compuesto 7m siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{87}H_{103}N_7O_{24}Si$ 1658,87, encontrado 1659,9; se tomó 1H RMN y es consistente con la estructura.
- 5 Compuesto 8n. 80 % de rendimiento del compuesto 7n siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{84}H_{108}N_6O_{24}Si$ 1613,87, encontrado 1614,9; Se tomó 1H RMN y es consistente con la estructura.
- Compuesto 8o. 86 % de rendimiento del compuesto 7o siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{85}H_{105}N_7O_{24}Si$ 1636,86, encontrado 1637,2; se tomó 1H RMN y es consistente con la estructura.
- 10 Compuesto 8p. 82 % de rendimiento del compuesto 7p siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{86}H_{106}N_6O_{24}Si$ 1635,87, encontrado 1636,0; Se tomó 1H RMN y es consistente con la estructura.
- Compuesto 8q. 78 % de rendimiento del compuesto 7q siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{85}H_{104}N_6O_{24}Si$ 1621,85, encontrado 1622,1; se tomó 1H RMN y es consistente con la estructura.
- Compuesto 8r. 78 % de rendimiento del compuesto 7r siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{84}H_{102}N_6O_{25}Si$ 1623,82, encontrado 1623,8; se tomó 1H RMN y es consistente con la estructura.
- 15 Compuesto 8s. 81 % de rendimiento del compuesto 7s siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{89}H_{112}N_8O_{26}Si$ 1737,97, encontrado 1738,9; se tomó 1H RMN y es consistente con la estructura.
- Compuesto 8t. 86 % de rendimiento del compuesto 7t siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{89}H_{112}N_8O_{26}Si$ 1737,97, encontrado 1738,2; se tomó 1H RMN y es consistente con la estructura.
- 20 Compuesto 8u. 85 % de rendimiento a partir del compuesto 7u siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{83}H_{101}N_7O_{24}Si$ 1608,81, encontrado 1608,8; se tomó 1H RMN y es consistente con la estructura.
- Compuesto 8v. 72 % de rendimiento del compuesto 7v siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{84}H_{110}N_6O_{24}Si$ 1615,88, encontrado 1615,8; se tomó 1H RMN y es consistente con la estructura.
- Compuesto 8w. Rendimiento del 91 % a partir del compuesto 7w siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{88}H_{112}N_6O_{25}Si$ 1681,94, encontrado 1681,6; se tomó 1H RMN y es consistente con la estructura.
- 25 Compuesto 8x. 90 % de rendimiento del compuesto 7x siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{87}H_{108}N_6O_{24}Si$ 1649,90, encontrado 1671,9 (M+Na); se tomó 1H RMN y es consistente con la estructura.
- Compuesto 8y. 84 % de rendimiento a partir del compuesto 7y siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{88}H_{110}N_6O_{26}Si$ 1695,93, encontrado 1695,9; se tomó 1H RMN y es consistente con la estructura.
- 30 Compuesto 8z. Rendimiento del 95 % a partir del compuesto 7z siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{88}H_{110}N_6O_{24}Si$ 1663,93, encontrado 1686,1 (M+Na); se tomó 1H RMN y es consistente con la estructura.
- Compuesto 8aa. 81 % de rendimiento a partir del compuesto 7aa siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{92}H_{110}N_6O_{24}Si$ 1711,97, encontrado 1711,9; se tomó 1H RMN y es consistente con la estructura.
- Compuesto 8ab. Rendimiento del 73 % a partir del compuesto 7ab siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{87}H_{112}N_6O_{24}Si$ 1652,75, encontrado 1653,7; se tomó 1H RMN y es consistente con la estructura.
- 35 Compuesto 8ac. 80 % de rendimiento del compuesto 7ac siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{88}H_{108}N_6O_{24}Si$ 1661,91, encontrado 1661,6; se tomó 1H RMN y es consistente con la estructura.
- Compuesto 8ad. Rendimiento del 87 % a partir del compuesto 7ad siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{105}H_{144}N_6O_{24}Si$ 1902,38, encontrado 1902,2; se tomó 1H RMN y es consistente con la estructura.
- 40 Compuesto 8ae. 70 % de rendimiento del compuesto 7e siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{92}H_{107}N_7O_{26}Si$ 1754,95, encontrado 1755,7; se tomó 1H RMN y es consistente con la estructura.
- Compuesto 8af. Rendimiento del 85 % a partir del compuesto 7af siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{88}H_{104}F_6N_6O_{24}Si$ 1771,87, encontrado 1771,5; se tomó 1H RMN y es consistente con la estructura.
- Compuesto 8ag. Rendimiento del 88 % a partir del compuesto 7ag siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{95}H_{116}N_6O_{24}Si$ 1754,05, encontrado 1756,4; se tomó 1H RMN y es consistente con la estructura.
- 45 Compuesto 8ah. Rendimiento del 94 % a partir del compuesto 7ah siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{87}H_{105}F_3N_6O_{24}Si$ 1703,87, encontrado 1703,5; se tomó 1H RMN y es consistente con la estructura.

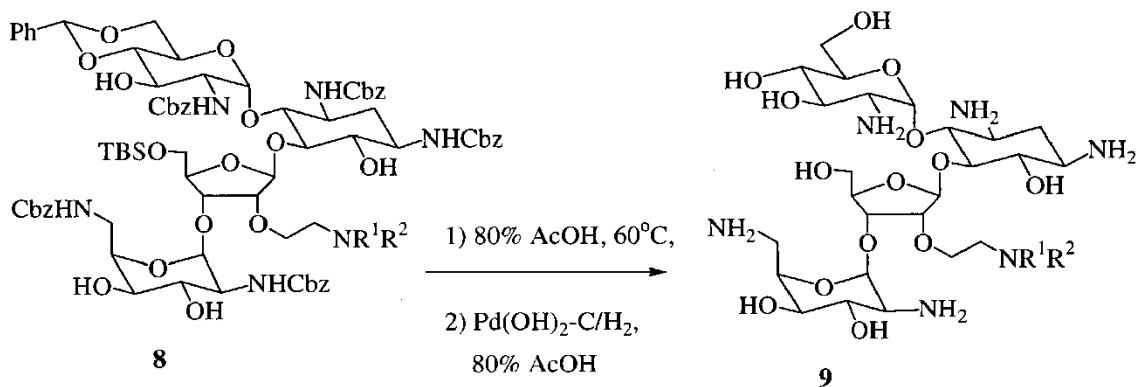
Compuesto 8ai. Rendimiento del 95 % a partir del compuesto 7ai siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{94}H_{130}N_6O_{24}Si$ 1756,15, encontrado 1756,3; se tomó 1H RMN y es consistente con la estructura.

Compuesto 8aj. 83 % de rendimiento a partir del compuesto 7aj siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{87}H_{108}N_6O_{25}Si$ 1665,9, encontrado 1665,6; se tomó 1H RMN y es consistente con la estructura.

- 5 El compuesto 8ak se preparó a partir del compuesto 7ak siguiendo el procedimiento general y posteriormente se llevó directamente al siguiente paso sin más caracterización.

Ejemplo 8

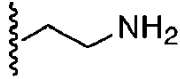
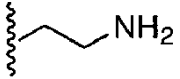
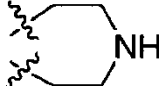
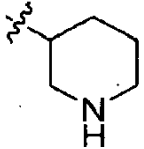
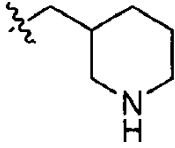
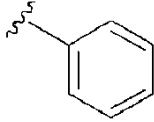
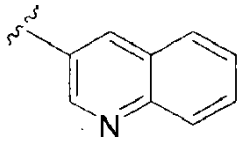
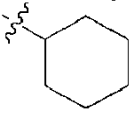
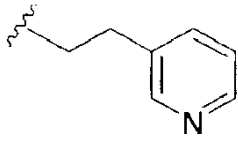
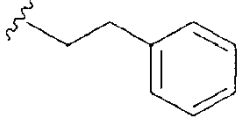
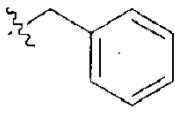
Procedimiento general para desprotección final:



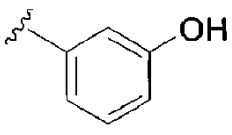
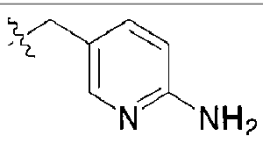
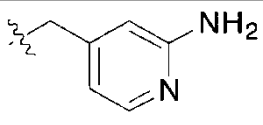
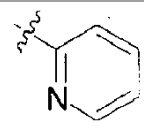
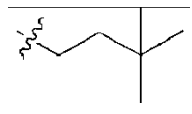
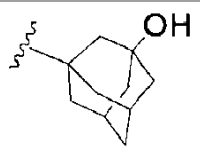
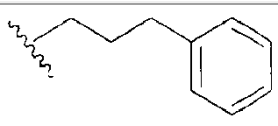
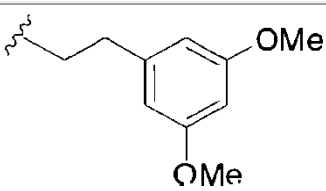
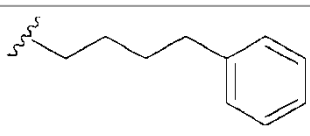
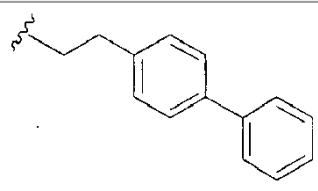
10

Compuesto	R ¹	R ²
9a	H	
9b	H	
9c	H	
9d	H	
9e	H	
9f	H	H
9g	Me	Me

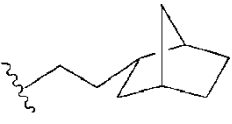
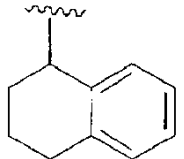
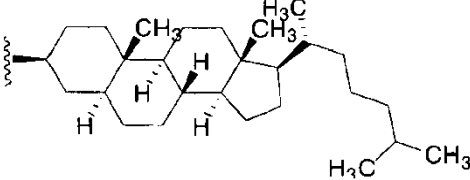
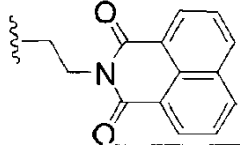
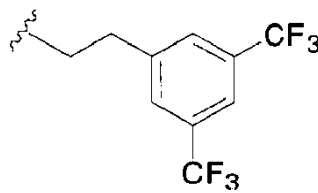
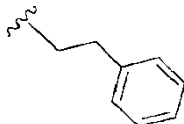
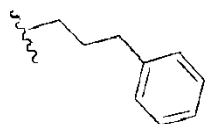
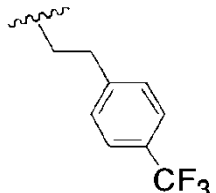
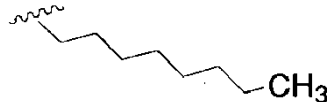
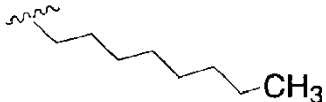
(continuación)

Compuesto	R ¹	R ²
9h		
9i		
9j	H	
9k	H	
9l	H	
9m	H	
9n	H	
9o	H	
9p	H	
9q	H	

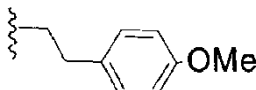
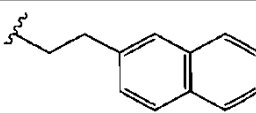
(continuación)

Compuesto	R ¹	R ²
9r	H	
9s	H	
9t	H	
9u	H	
9v	H	
9w	H	
9x	H	
9y	H	
9z	H	
9aa	H	

(continuación)

Compuesto	R ¹	R ²
9ab	H	
9ac	H	
9ad	H	
9ae	H	
9af	H	
9ag		
9ah	H	
9ai		

(continuación)

Compuesto	R ¹	R ²
9aj	H	
9ak	H	

El sustrato apropiado se disolvió en ácido acético acuoso al 80 % (3 ml) y se calentó a 60°C durante 3 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una cantidad catalítica de hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono y la suspensión se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (balón de hidrógeno) hasta que se completó la conversión del material de partida en el producto, según lo indicado por el análisis de MS. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite sobre algodón, se concentró al vacío, se lavó con CH₂Cl₂ y se liofilizó para proporcionar sólidos blancos flexibles.

10 Compuesto 9a. Rendimiento cuantitativo a partir del compuesto 8a siguiendo el procedimiento general; [α]_D + 6,8° (c 0,4, H₂O); ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 8,00-7,70 (m, 2H), 7,60-7,40 (m, 2H), 5,70 (m, 1H), 5,33 (m, 1H), 5,11(m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,20-4,00 (m, 4H), 3,85-3,50 (m, 13H), 3,40-3,15 (m, 8H), 2,37 (m, 1H), 1,79 (s, 18H), 1,70 (m, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, D₂O) δ 181,4, 132,3, 131,6, 129,5, 129,2, 128,7, 127,1, 126,8, 108,8, 96,2, 95,3, 85,3, 81,6, 81,0, 78,0, 74,1, 73,1, 70,7, 69,6, 69,3, 68,0, 67,7, 60,7, 60,3, 54,2, 51,5, 50,3, 49,2, 43,0, 40,7, 29,2, 23,5; ESI m/z C₃₀H₅₃N₇O₁₄ 735,37, encontrado 736,5;

15 Compuesto 9b. Rendimiento cuantitativo a partir del compuesto 8b siguiendo el procedimiento general; [α]_D + 5,4° (c 0,6, H₂O); ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,70-7,30 (m, 4H), 5,71 (m, 1H), 5,38 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,20-4,00 (m, 4H), 3,95-3,50 (m, 15H), 3,45-3,15 (m, 8H), 2,32 (m, 1H), 1,81 (s, 18H), 1,65-1,40 (m, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, D₂O) δ 181,4, 150,5, 140,0, 133,9, 132,8, 129,8, 129,1, 128,9, 128,2, 125,5, 109,0, 96,6, 95,7, 85,7, 81,4, 78,5, 74,3, 73,7, 71,1, 69,9, 68,5, 68,1, 61,0, 60,1, 54,6, 51,6, 50,8, 49,6, 46,6, 41,1, 31,8, 29,7, 23,5; ESI m/z C₃₁H₅₅N₇O₁₄ 749,38, encontrado 750,4;

25 Compuesto 9c. Rendimiento cuantitativo a partir del compuesto 8c siguiendo el procedimiento general; [α]_D + 5,7° (c 0,4, H₂O); ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 5,72 (m, 1H), 5,44 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,20-4,00 (m, 4H), 3,95-3,50 (m, 13H), 3,45-2,7 (m, 14H), 2,26 (m, 1H), 1,87 (s, 21H), 1,59 (m, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, D₂O) δ 182,2, 108,9, 96,8, 96,0, 86,0, 81,8, 79,8, 74,5, 74,3, 71,3, 71, 2, 70,1, 68,6, 68,2, 67,5, 61,0, 54,8, 51,8, 51,1, 50,3, 49,8, 48,8, 45,5, 43,7, 41,1, 37,3, 31,1, 27,4, 24,5, 24; ESI m/z C₂₈H₅₇N₇O₁₄ 715,40, encontrado 716,4;

30 Compuesto 9d. Rendimiento cuantitativo a partir del compuesto 8d siguiendo el procedimiento general; [α]_D + 8,1° (c 0,6, H₂O); ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 5,75 (m, 1H), 5,44 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,30-4,00 (m, 4H), 3,85-3,50 (m, 13H), 3,40-3,15 (m, 8H), 3,00-2,55 (m, 4H) 2,31 (m, 1H), 1,91 (s, 21H), 1,63 (m, 1H); ESI m/z C₂₇H₅₅N₇O₁₄ 701,38, encontrado 702,6;

35 Compuesto 9e. Rendimiento cuantitativo a partir del compuesto 8e siguiendo el procedimiento general; [α]_D + 8,6° (c 0,7, H₂O); ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,80-7,40 (m, 4H), 5,81 (m, 1H), 5,44 (m, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,35-4,10 (m, 4H), 3,95-3,50 (m, 14H), 3,45-3,15 (m, 8H), 2,42 (m, 1H), 1,91 (s, 18H), 1,61 (m, 1H); ESI m/z C₃₃H₅₆N₈O₁₄ 788,39, encontrado 789,5;

40 Compuesto 9f. Rendimiento cuantitativo a partir del compuesto 8f siguiendo el procedimiento general; [α]_D + 10,6° (c 0,7, H₂O); ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 5,78 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,30-4,00 (m, 6H), 3,95-3,50 (m, 14H), 3,45-3,00 (m, 6H), 2,35 (m, 1H), 1,91 (s, 21H), 1,71 (m, 1H); ESI m/z C₂₅H₅₀N₆O₁₄ 658,33, encontrado 659,4;

40 Compuesto 9g. Rendimiento cuantitativo a partir del compuesto 8g siguiendo el procedimiento general; [α]_D + 7,3° (c 0,6, H₂O); ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 5,76 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,41-4,04 (m, 5H), 3,90-3,50 (m, 14H), 3,45-3,20 (m, 6H), 2,9 (s, 6H) 2,33 (m, 1H), 1,88 (s, 18H), 1,70 (m, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, D₂O) δ 182,0, 108,8, 96,7, 95,6, 85,8, 81,4, 81,2, 78,9, 74,3, 74,2, 73,9, 71,2, 69,9, 69,8, 68,5, 68,0, 64,9, 60,9, 59,9, 57,5, 54,7, 51,7, 50,9, 49,6, 43,6 (2C), 41,1, 30,2, 23,9; ESI m/z C₂₇H₅₄N₆O₁₄ 686,4, encontrado 687,4;

- Compuesto 9h. Rendimiento cuantitativo a partir del compuesto 8h siguiendo el procedimiento general; $[\alpha]_D + 21,5^0$ (c 0,6, H₂O); ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 5,55 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,30-4,00 (m, 5H), 3,95-3,40 (m, 14H), 3,45-3,15 (m, 6H), 2,58 (m, 8H) 2,18 (m, 1H), 1,92 (s, 24H), 1,30 (m, 1H); ESI m/z C₂₉H₆₀N₈O₁₄ 744,42, encontrado 745,6;
- 5 Compuesto 9i. Rendimiento cuantitativo a partir del compuesto 8i siguiendo el procedimiento general; $[\alpha]_D + 14,5^0$ (c 0,7, H₂O); ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 5,70 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,30-4,00 (m, 5H), 3,95-3,40 (m, 14H), 3,45-3,05 (m, 10H), 2,68 (m, 4H), 2,26 (m, 1H), 1,87 (s, 21H), 1,62 (m, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, D₂O) δ 181,6, 108,9, 96,6, 95,9, 87,5, 81,9, 81,6, 78,5, 74,6, 74,5, 73,7, 71,2, 70,0, 69,8, 68,5, 68,1, 68,0, 61,0, 60,6, 57,2, 54,7, 51,8, 51,1, 50,8, 50,2 (2), 49,7, 43,6 (2C), 41,1, 31,1, 23,6; ESI m/z C₂₉H₅₈N₇O₁₄ 728,40, encontrado 728,3;
- 10 Compuesto 9j. Preparado por hidrogenación extendida a través de 9a. cuantitativo; $[\alpha]_D + 7,8^0$ (c 1,0, H₂O); ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 5,66 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,20-4,00 (m, 5H), 3,95-3,50 (m, 14H), 3,40-2,95 (m, 11H), 2,37 (m, 1H), 2,1-1,9 (m, 4H) 1,79 (s, 18H), 1,70 (m, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, D₂O) δ 181,0, 108,9, 96,6, 95,7, 90,9, 85,5, 81,5, 77,7, 74,5, 74,3, 73,3, 71,1, 69,9, 69,5, 68,4, 68,3, 68,0, 61,0, 54,5, 52,4, 51,5, 50,6, 49,4, 44,7, 44,2, 41,0, 40,1, 34,5, 28,9, 23,3 20,9, 20,2; ESI m/z C₃₀H₅₉N₇O₁₄ 741,41, encontrado 742,7;
- 15 Compuesto 9k. Preparado por hidrogenación extendida a través de 9b. cuantitativo; $[\alpha]_D + 12,4^0$ (c 1,1, H₂O); ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ, 5,67 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,20-4,00 (m, 5H), 3,95-3,30 (m, 18H), 3,30-3,00 (m, 12H), 2,21 (m, 1H), 1,81 (s, 21H), 1,62 (m, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, D₂O) δ 180,3, 108,5, 96,2, 95,2, 85,0, 81,1, 80,8, 77,2, 74,1 (2C), 72,9, 70,7, 69,4, 69,1, 67,9, 67,5, 60,5, 60,1, 54,1, 51,1, 50,3, 50,2, 49,1, 48,9, 46,1, 44,2, 44,1, 40,6, 30,3, 28,6, 22,75, 22,1, 21,4, 18,2; ESI m/z C₃₁H₆₁N₇O₁₄ 755,42, encontrado 756,7.
- 20 Compuesto 9l. 80 % de rendimiento del compuesto 8l siguiendo el procedimiento general; ESI m/z C₃₁H₅₄N₆O₁₄ 734,79, encontrado 735,5; ¹H RMN es consistente con la estructura.
- 25 Compuesto 9m. 85 % de rendimiento del compuesto 8m siguiendo el procedimiento general ESI m/z C₃₄H₅₅N₇O₁₄ 785,84, encontrado 786,5; ¹H RMN es consistente con la estructura.
- Compuesto 9n. 85 % de rendimiento del compuesto 8n siguiendo el procedimiento general ESI m/z C₃₁H₆₀N₆O₁₄ 740,84, encontrado 741,5; ¹H RMN es consistente con la estructura.
- 30 Compuesto 9o. 85 % de rendimiento del compuesto 8o siguiendo el procedimiento general ESI m/z C₃₂H₅₇N₇O₁₄ 763,83, encontrado 764,7; ¹H RMN es consistente con la estructura.
- Compuesto 9p. 80 % de rendimiento del compuesto 8p siguiendo el procedimiento general ESI m/z C₃₃H₅₈N₆O₁₄ 762,85, encontrado 763,6; ¹H RMN es consistente con la estructura.
- Compuesto 9q. 85 % de rendimiento del compuesto 8q siguiendo el procedimiento general ESI m/z C₃₂H₅₆N₆O₁₄ 748,82, encontrado 749,6; ¹H RMN es consistente con la estructura.
- 35 Compuesto 9r. 85 % de rendimiento del compuesto 8r siguiendo el procedimiento general ESI m/z C₃₁H₅₄N₆O₁₅ 750,79, encontrado 751,6; ¹H RMN es consistente con la estructura.
- Compuesto 9s. 60 % de rendimiento del compuesto 8s siguiendo el procedimiento general ESI m/z C₃₁H₅₆N₈O₁₄ 764,82, encontrado 765,6; ¹H RMN es consistente con la estructura.
- 40 Compuesto 9t. 65 % de rendimiento del compuesto 8t siguiendo el procedimiento general; ESI m/z C₃₁H₅₆N₈O₁₄ 764,82, encontrado 765,6; ¹H RMN es consistente con la estructura.
- Compuesto 9u. 75 % de rendimiento del compuesto 8u siguiendo el procedimiento general; ESI m/z C₃₀H₅₃N₇O₁₄ 735,78, encontrado 736,5; ¹H RMN es consistente con la estructura.
- Compuesto 9v. 80 % de rendimiento del compuesto 8v siguiendo el procedimiento general; ESI m/z C₃₁H₆₂N₆O₁₄ 742,86, encontrado 743,4; ¹H RMN es consistente con la estructura.
- 45 Compuesto 9w. 80 % de rendimiento del compuesto 8w siguiendo el procedimiento general; ESI m/z C₃₅H₆₄N₆O₁₅ 808,91, encontrado 809,4; ¹H RMN es consistente con la estructura.
- Compuesto 9x. 90 % de rendimiento del compuesto 8x siguiendo el procedimiento general; ESI m/z C₃₄H₆₀N₆O₁₄ 776,87, encontrado 777,6; ¹H RMN es consistente con la estructura.
- 50 Compuesto 9y. 90 % de rendimiento del compuesto 8y siguiendo el procedimiento general; ESI m/z C₃₅H₆₂N₆O₁₆ 822,90, encontrado 823,5; ¹H RMN es consistente con la estructura.

Compuesto 9z. 90 % de rendimiento del compuesto 8z siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{35}H_{62}N_6O_{14}$ 790,90, encontrado 791,7; 1H RMN es consistente con la estructura.

Compuesto 9aa. 85 % de rendimiento del compuesto 8aa siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{39}H_{62}N_6O_{14}$ 838,94, encontrado 839,5; 1H RMN es consistente con la estructura.

5 Compuesto 9ab. 80 % de rendimiento del compuesto 8ab siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{34}H_{64}N_6O_{14}$ 780,90, encontrado 781,5; 1H RMN es consistente con la estructura.

Compuesto 9ac. 90 % de rendimiento del compuesto 8ac siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{35}H_{60}N_6O_{14}$ 788,88, encontrado 789,5; 1H RMN es consistente con la estructura.

10 Compuesto 9ad. 80 % de rendimiento del compuesto 8ad siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{52}H_{96}N_6O_{14}$ 1029,35, encontrado 1029,7; 1H RMN es consistente con la estructura.

Compuesto 9ae. 75 % de rendimiento del compuesto 8ae siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{39}H_{59}N_7O_{16}$ 881,92, encontrado 882,5; 1H RMN es consistente con la estructura.

Compuesto 9af. 90 % de rendimiento del compuesto 8af siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{35}H_{56}F_6N_6O_{14}$ 898,84, encontrado 899,4; 1H RMN es consistente con la estructura.

15 Compuesto 9ag. 90 % de rendimiento del compuesto 8ag siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{48}H_{68}N_6O_{14}$ 881,02, encontrado 883,8; 1H RMN es consistente con la estructura.

Compuesto 9ah. 85 % de rendimiento del compuesto 8ah siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{34}H_{57}F_3N_6O_{14}$ 830,84, encontrado 831,5; 1H RMN es consistente con la estructura.

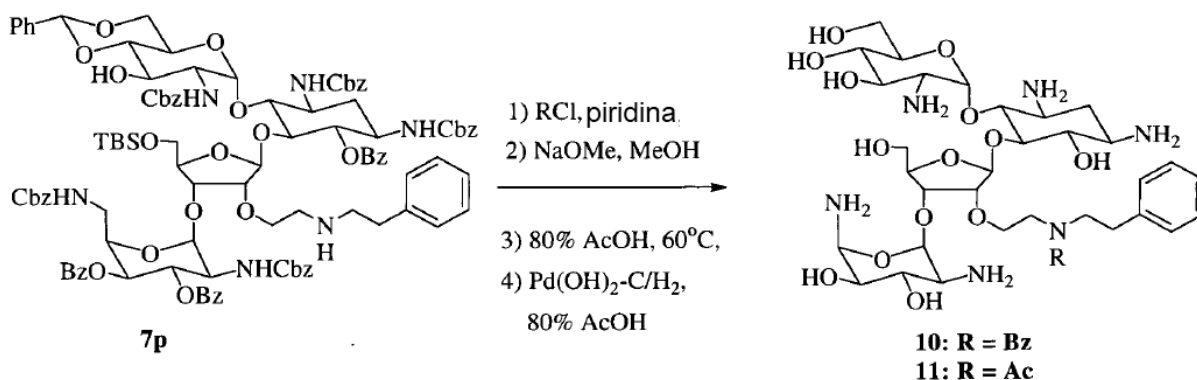
20 Compuesto 9ai. 80 % de rendimiento del compuesto 8ai siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{41}H_{82}N_6O_{14}$ 883,12, encontrado 883,9; 1H RMN es consistente con la estructura.

Compuesto 9aj. 90 % de rendimiento del compuesto 8aj siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{34}H_{60}N_6O_{15}$ 792,87, encontrado 793,7; 1H RMN es consistente con la estructura.

El compuesto 9ak se preparó a partir del compuesto 8ak siguiendo el procedimiento general.

Ejemplo 9

25 Preparación de los compuestos 10 y 11.



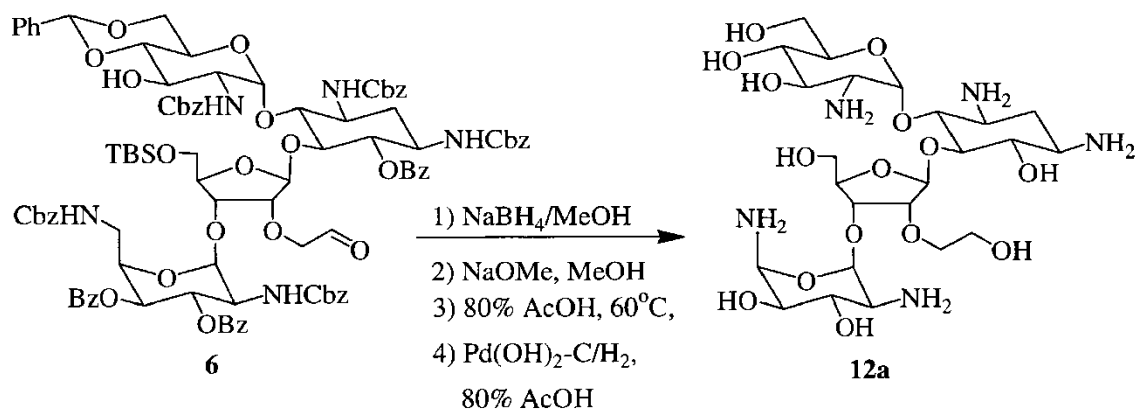
El compuesto 7p se trata con el cloruro de acilo apropiado (1,2 equiv.) y luego se desprotege de acuerdo con el procedimiento general para dar 10 (cloruro de benzoilo) y 11 (cloruro de acetilo).

30 Compuesto 10, Rendimiento del 75 % a partir del compuesto 7p y cloruro de benzoilo siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{40}H_{62}N_6O_{15}$ 866,97, encontrado 867,5; la 1H RMN es consistente con la estructura.

Compuesto 11. Rendimiento del 80 % a partir del compuesto 7p y cloruro de acetilo siguiendo el procedimiento general; ESI m/z $C_{35}H_{60}N_6O_{15}$ 804,88, encontrado 806,3; la 1H RMN es consistente con la estructura.

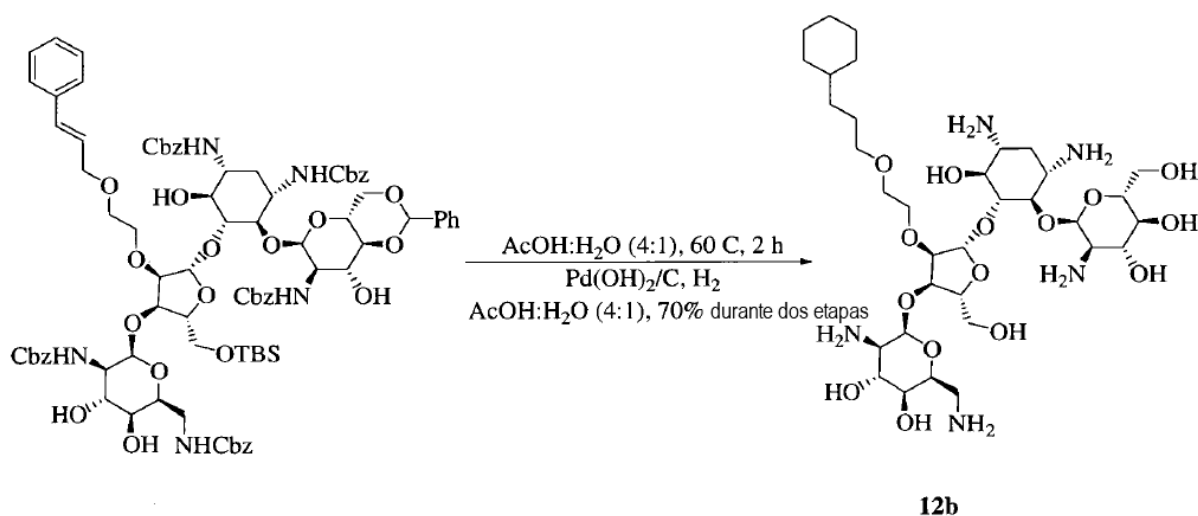
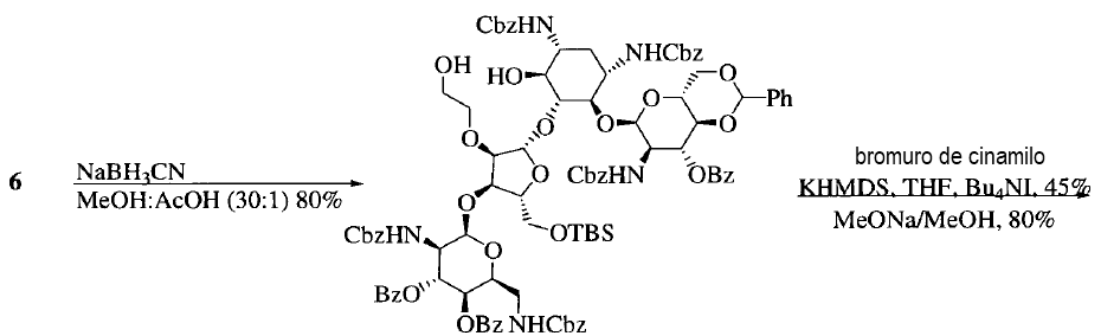
Ejemplo 10

Preparación de C2"-alcoxi éter paromomicina

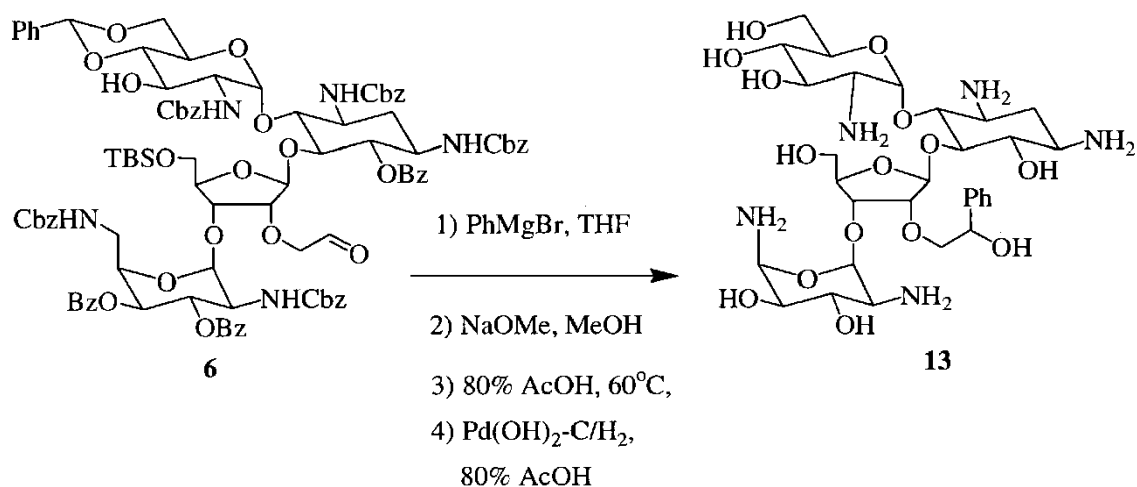


5 El compuesto 6 se trata con 5-10 equivalentes de borohidruro de sodio en metanol y luego se desprotege de acuerdo con el procedimiento general para dar el compuesto 12a.

Compuesto 12a. Rendimiento del 80 %; ESI m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_{15}$ 659,68, encontrado 660,51; la ^1H RMN es consistente con la estructura.

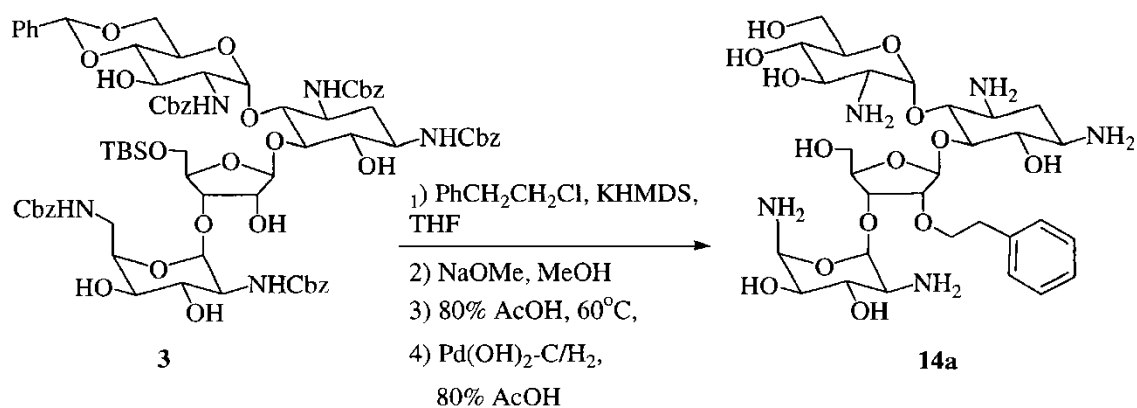


10 El compuesto 12b se preparó de acuerdo con el esquema de reacción anterior. La reducción de 6 llevó al primer intermedio. La alquilación estándar del primer intermedio con bromuro de cinamilo dio el segundo intermedio esperado, que tras la desprotección produjo 12b en el que el anillo de fenilo había sufrido una sobrerreducción a una unidad estructural ciclohexilo.

Ejemplo 11**Preparación del compuesto 13**

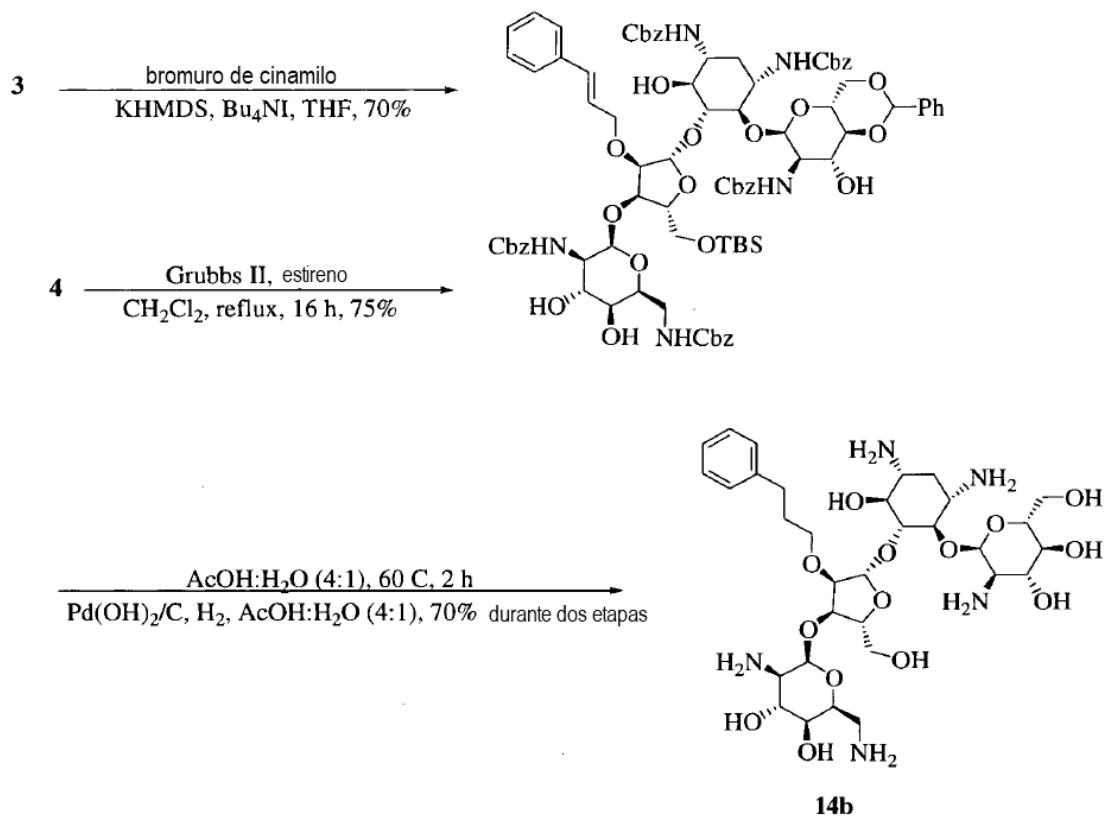
5 El compuesto 6 se trata con 1-2 equivalentes de bromuro de fenilmagnesio o difenilzinc en THF, y luego se desprotege de acuerdo con el procedimiento general para dar el compuesto 13.

Compuesto 13. Rendimiento del 65 %; ESI m/z C₃₁H₅₃N₅O₁₅ 735,78, encontrado 736,8; la ¹H RMN es consistente con la estructura.

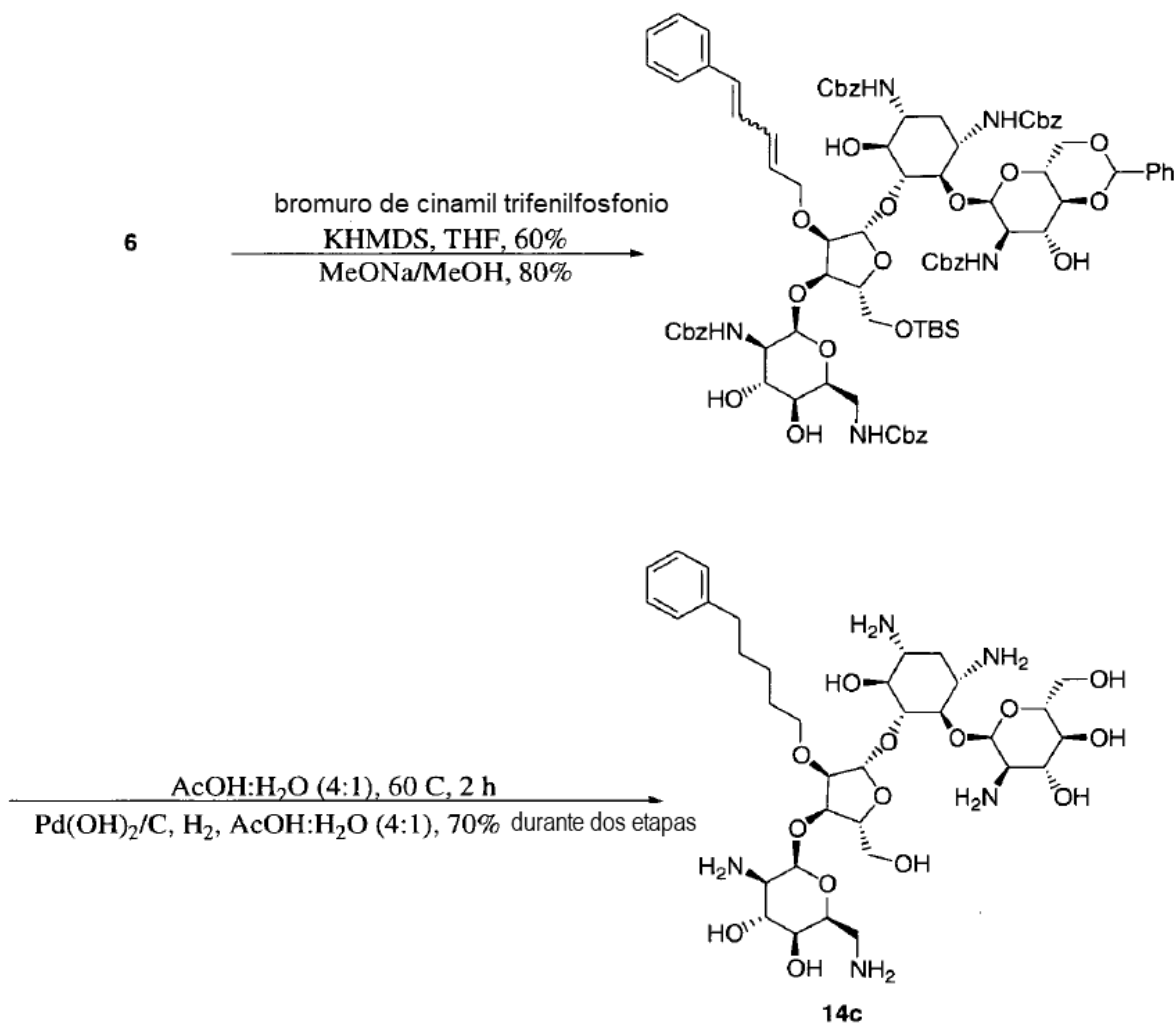
Ejemplo 12**Preparación de 2"-alquil/aril éter paromomicina**

10 El Compuesto 3 (2,10 g, 1,411 mmol) se disolvió en THF seco (70 ml) y se añadió cloruro de fenetil (10 equiv.) seguido de la adición gota a gota de una solución de KHMDS 0,5 M en tolueno (1,411 ml, 0,706 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se desprotegió de acuerdo con los procedimientos generales para proporcionar fenetil éter 14a.

15 Compuesto 14a. Rendimiento del 85 %; ESI m/z C₃₁H₅₃N₅O₁₄ 719,78, encontrado 720,9; la ¹H RMN es consistente con la estructura.



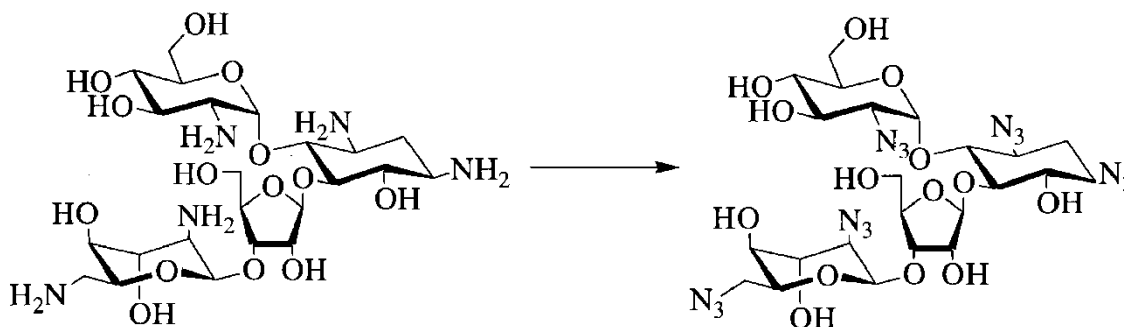
5 El compuesto 14b se preparó de acuerdo con el esquema de reacción anterior. La alquilación directa del Compuesto 3 con bromuro de cinamilo en presencia de KHMDS y BU_4NI a 0°C dio el producto intermedio con un rendimiento del 70 %. Alternativamente, el producto intermedio también podría obtenerse realizando una reacción de metátesis cruzada del Compuesto 4 con estireno en presencia del catalizador de segunda generación de Grubbs con un rendimiento del 75 % (véase Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C,W.; Grubbs, R,H, Org. Lett. 1999, 1, 953). La escisión del acetal de bencilideno así como el éter OTBS seguido de hidrogenolisis catalítica dio el Compuesto 14b.



El compuesto 14c se preparó de acuerdo con el esquema de reacción anterior. Una reacción de Wittig de 6 dio el intermedio como una mezcla de olefinas isoméricas. La desprotección y la hidrogenación proporcionaron el análogo 14c de 5-fenilpentil éter.

5 Ejemplo 13

Preparación de paromomicina N-protégida

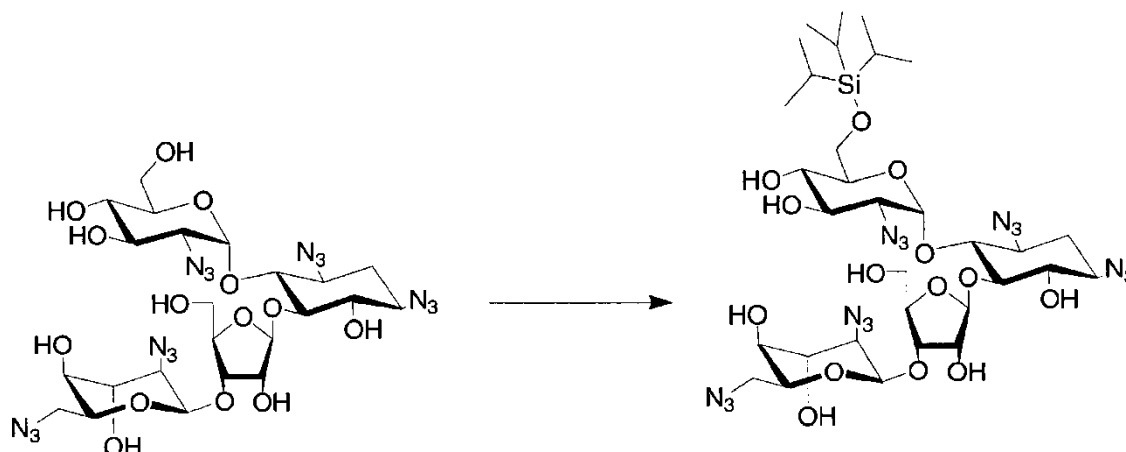


Los grupos amino exocíclicos de la paromomicina se convirtieron en los grupos azida correspondientes según el procedimiento de Wong (Greenberg, W.A.; Priestley, E.S.; Sears, P.S.; Alper, P.B.; Rosenbohm, C. et al. Design and Synthesis of New Aminoglycoside Antibiotics Containing Neamine as an Optimal Core Structure: Correlation of Antibiotic Activity with in Vitro Inhibition of Translation n (J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 6527-6541) usando paromomicina en lugar de neomicina.

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 1,36 (q, $J = 12$ Hz, 1H), δ 1,99-2,06 (m, 1H) δ 3,37-3,73 (m, 1H) δ 2,97-3,02 (m, 1H), δ 3,19-3,27 (m, 1H), δ 3,37-3,73 (m, 15H), δ 3,88-3,95 (m, 2H), δ 4,16-4,25 (m, 2H), δ 4,44 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H) δ 4,75 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), δ 4,93 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), δ 5,03 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), δ 5,15 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H) δ 5,22 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), δ 5,28 (s, 1H), δ 5,39 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), δ 5,59 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), δ 5,67 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H); ^{13}C RMN δ 106,97, 97,64, 95,89, 83,22, 81,67, 75,60, 74,66, 74,13, 72,98, 72,80, 70,30, 70,00, 69,81, 66,99, 63,02, 61,50, 60,40, 59,85, 59,66, 59,21, 50,77, 31,46 LCMS m/z 768,0 (M+Na), (> 99 % pureza).

Ejemplo 14

Protección selectiva de la posición 6' con Tips.

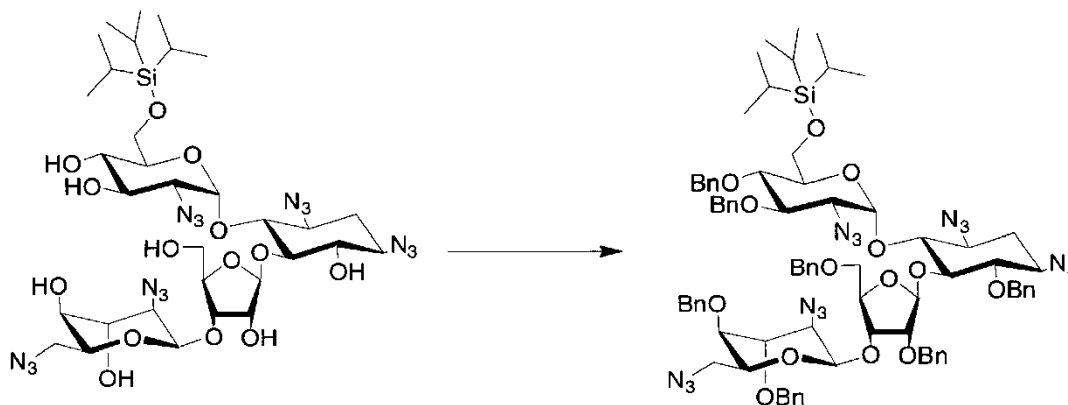


10 A un matraz de fondo de 50,0 ml secado en horno equipado con agitador magnético, se agregó per-
 azidaparomomicina de la reacción anterior (2,63 g, 3,5 mmol), 4-DMAP (1,25 g, 10,2 mmol) y DMF anhidro (28,0 ml).
 La solución transparente resultante se enfrió a 0 °C en un baño de hielo mientras se agitaba bajo nitrógeno. Se
 añadió gota a gota cloruro de triisopropilsililo (0,89 ml, 42,3 mmol) a la mezcla de reacción agitada, mediante una
 15 jeringa. La reacción se continuó agitando durante dos horas manteniendo la temperatura a 0 °C. La mezcla de
 reacción se sometió a partición luego entre acetato de etilo y solución acuosa al 10 % de NaHCO_3 . La capa orgánica
 se separó y se lavó con solución saturada de salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta
 sequedad para proporcionar un aceite transparente. El producto se obtuvo después de la purificación por
 cromatografía instantánea (1,57 g, 50 % de rendimiento) utilizando gradientes de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (97:3).

20 ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 1,36 (q, $J = 12$ Hz, 1H), δ 1,90-1,22 (m, 21H) δ 2,06-2,10 (m, 1H) δ 2,97-3,03 (m, 7H), δ
 3,08-3,98 (m, 13H), δ 4,15 (s, 2H), δ 4,6 (t, $J = 60,4$ Hz, 1H), δ 4,94 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), δ 4,99- 5,03 (m, 1H), δ
 5,14(d, $J = 3,73$ Hz, 1H), δ 5,20 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), δ 5,27 (s, 1H), δ 5,44 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), δ 5,59 (d, $J = 3,90$ Hz,
 1H), δ 5,68 (d, $J = 6,2$ 1H), δ 5,79 (d, $J = 3,73$ Hz, 1H), δ 6,62 (dd, $J = 5,09, 1,5$ Hz, 2H), δ 8,10 (d, $J = 6,56$ Hz, 1H);
 25 ^{13}C RMN δ 154,19, 148,11, 108,18, 106,63, 97,56, 95,38, 83,08, 81,62, 75,87, 75,52, 74,00, 73,79, 73,10, 72,76,
 70,41, 70,26, 69,76, 66,96, 63,31, 62,91, 62,20, 59,79, 59,58, 59,15, 50,77, 38,64, 31,72, 17,81, 17,79, 11,37, 0,00
 LCMS m/z 924 (M+Na), (> 99 % pureza).

Ejemplo 15

Protección con bencilo de los grupos hidroxilo.

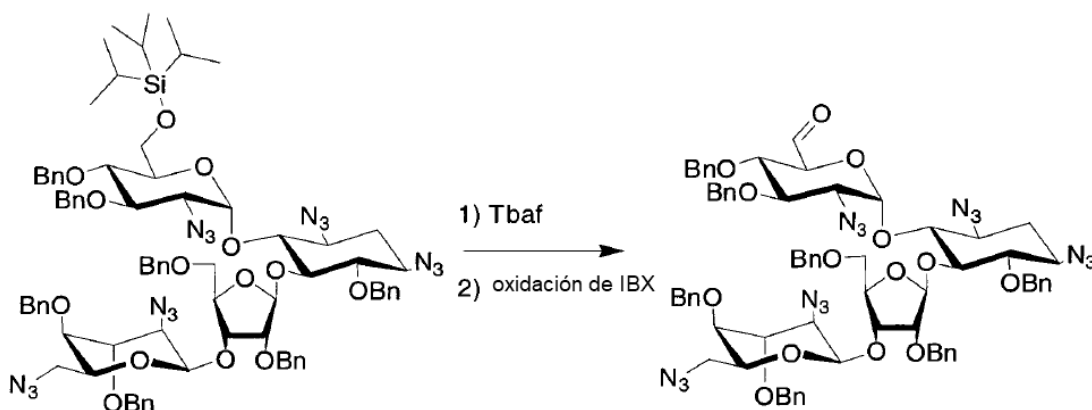


30 A un matraz de fondo de 50,0 ml equipado con agitador magnético se agregó el compuesto protegido con Tips del
 ejemplo anterior (3,77 g, 4,18 mmol) disuelto en DMF anhidro (20,0 ml). La solución transparente resultante se enfrió

a 0 °C en un baño de hielo mientras se agitaba bajo nitrógeno. Luego se añadió lentamente NaH al 60 % (2,34 g, 58,5 mmol) y se agitó durante 20 minutos. Se añadió gota a gota BnBr (4,97 ml, 41,87 mmol) a la mezcla de reacción agitada mediante una jeringa. La temperatura de 0 °C se mantuvo durante 1 h seguida de 3 h a temperatura ambiente. La reacción se enfrió luego a 0 °C y se detuvo con una solución saturada de NaHCO₃ (2,0 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se sometió a partición luego entre DCM y una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃. La capa orgánica se separó y se lavó con solución de salmuera saturada y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar un aceite transparente que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando gradientes de hexano/EtOA (9:1) para proporcionar el compuesto del título (6,02) g, 93 % de rendimiento) que se usó tal como estaba en el siguiente paso.

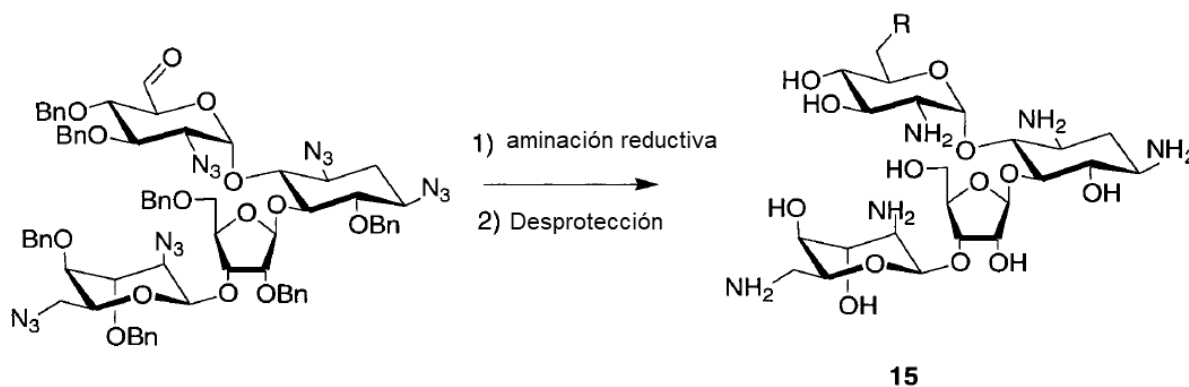
10 Ejemplo 16

Desprotección selectiva de la posición 6' de la 6'-O-Tips perbencilada-perazida-paromomicina y oxidación al aldehído



A un matraz de fondo de 50,0 ml equipado con agitador magnético, se agregó la 6'-O-Tips-perazidaparomomicina protegida con bencilo (6,0 g, 3,92 mmol) disuelta en THF anhidro (20 ml). La solución transparente resultante se enfrió a 0 °C en un baño de hielo mientras se agitaba bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota TBAF-THF 1,0 M (8,63 ml, 7,84 mmol) a la mezcla de reacción agitada mediante una jeringa y luego se dejó que la reacción procediera a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con una solución saturada de NH₄CO₃ (30,0 ml), se extrajo con EtOAc y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el producto en forma de un aceite amarillo que se podía purificar mediante cromatografía en gel de sílice usando gradientes de hexano/EtOA (8:2) para proporcionar el compuesto del título (5,4 g, 83 % de rendimiento) como una espuma blanca. Este producto (470 mg) se trató con IBX en DMSO (1,2 ml) y THF (1,0 ml) a temperatura ambiente durante 2,5 horas. En ese momento, se agregaron DCM (15 ml) y H₂O (10 ml) y la capa acuosa se separó y se extrajo dos veces más (15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dar un producto crudo que se podía purificar mediante cromatografía en gel de sílice usando gradientes de hexano/EtOA (7:3) para proporcionar el compuesto del título (409 mg, 50 % de rendimiento).

Procedimiento general de aminación reductiva y desprotección.



15

- 5 El aldehído crudo (36: mols) se disolvió en MeOH seco (2 ml) y THF seco (1 ml). A esta solución se añadió la amina apropiada (5 equivalentes) en MeOH (2 ml) con el pH ajustado a 5 con AcOH. Luego se añadió NaCNBH₃ (4 equivalentes) y la mezcla se dejó agitar durante 16 horas, momento en el cual la reacción se detuvo con NaHCO₃. La reacción se evaporó hasta sequedad y luego la mezcla bruta se sometió a partición entre DCM y una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃. La capa orgánica se separó y se lavó con una solución saturada de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar un aceite transparente que se purificó por cromatografía en gel de sílice usando gradientes de DCM:MeOH (96:4) para proporcionar la amina protegida, que se usó tal como estaba en el siguiente paso. A la amina protegida se le agregaron 2 ml de EtOH, níquel Raney (25-50 mg) e hidrazina (7-14 equivalentes). Una vez completada la reacción según lo determinado por LCMS, la reacción se filtró y se evaporó para dar el producto perbenilado crudo. Esto se trató con hidrógeno (1 atm), hidróxido de paladio (II) (2,5 mg) en AcOH (1 ml) y THF (1 ml) para dar, después de 24 horas, el compuesto del título 15 después de la liofilización.

Ejemplo 18

Preparación del compuesto 15a

- 15 El uso de dimetilamina 4M en metanol en el procedimiento general anterior dio el compuesto del título. LCMS m/z 643 (M+H), (>95 % de pureza). La ¹H RMN fue consistente con la estructura.

R = N(CH₃)₂, véase Ejemplo 17.

Ejemplo 19

Preparación del compuesto 15b

- 20 El uso de 1,3-diaminopropano en el procedimiento general anterior dio el compuesto del título. LCMS m/z 672 (M+H), (>95 % de pureza). La ¹H RMN fue consistente con la estructura.

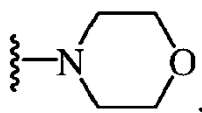
R = N(H)(CH₂)₃NH₂ véase Ejemplo 17.

Ejemplo 20

Preparación del compuesto 15c

- 25 El uso de morfolina en el procedimiento general anterior dio el compuesto del título. LCMS m/z 685 (M+H), (>95 % de pureza). La ¹H RMN fue consistente con la estructura.

R=



véase Ejemplo 17.

30 Ejemplo 21

Preparación del compuesto 15d

El uso de N-Boc-hidrazina en el procedimiento general anterior dio el compuesto del título. LCMS m/z 730 (M+H), (>95 % de pureza). La ¹H RMN fue consistente con la estructura.

R = N(H)N(H)-BOC, véase Ejemplo 17.

35 Ejemplo 22

Preparación del compuesto 15e

El uso de metilamina 2,0 M en metanol en el procedimiento general anterior dio el compuesto del título. LCMS m/z 629 (M+H), (>95 % de pureza). La ¹H RMN fue consistente con la estructura.

R = N(H)CH₃, véase Ejemplo 17.

40 Ejemplo 23

Preparación del compuesto 15f

El uso de 1,4-diaminobutano en el procedimiento general anterior dio el compuesto del título. LCMS m/z 686 (M+H), (>95 % de pureza). La ¹H RMN fue consistente con la estructura.

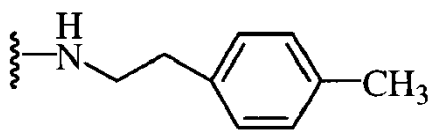
R = N(H)(CH₂)₄NH₂ véase Ejemplo 17.

Ejemplo 24

5 Preparación del compuesto 15g

El uso de p-metilfenetilamina en el procedimiento general anterior dio el compuesto del título. LCMS m/z 733 (M+H), (>95 % de pureza). La ¹H RMN fue consistente con la estructura.

R=



10 véase Ejemplo 17.

Ejemplo 25

Preparación del compuesto 15h.

El uso de isopropilamina en el procedimiento general anterior dio el compuesto del título. LCMS m/z 657 (M+H), (>95 % de pureza). La ¹H RMN fue consistente con la estructura.

15 R = N(H)C(H)(CH₃)₂, véase Ejemplo 17.

Ejemplo 26

Preparación del compuesto 15i

20 El uso de hidrazina en el procedimiento general anterior dio el compuesto del título. Este compuesto también se puede preparar a partir del compuesto de hidrazinilo protegido del Ejemplo 21. LCMS m/z 630 (M+H), (>95 % de pureza). La ¹H RMN fue consistente con la estructura.

R = N(H)NH₂, véase Ejemplo 17.

Ejemplo 27

Preparación del compuesto 15j

25 El uso de fenetilamina en el procedimiento general anterior dio el compuesto del título. LCMS m/z 719 (M+H), (>95 % de pureza). La ¹H RMN fue consistente con la estructura.

R = N(H)(CH₂)₂Ph, véase Ejemplo 17.

Ejemplo 28

Preparación del compuesto 15k

30 El uso de N-metil-fenetilamina en el procedimiento general anterior dio el compuesto del título. LCMS m/z 733 (M+H), (>95 % de pureza). La ¹H RMN fue consistente con la estructura.

R = N(CH₃)(CH₂)₂Ph, véase Ejemplo 17.

Ejemplo 29

Preparación del compuesto 15l

35 El uso de fenpropilamina en el procedimiento general anterior dio el compuesto del título. LCMS m/z 733 (M+H), (>95 % de pureza). La ¹H RMN fue consistente con la estructura.

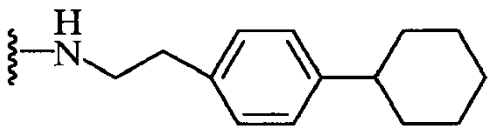
R = N(H)(CH₂)₃Ph, véase Ejemplo 17.

Ejemplo 30

Preparación del compuesto 15m

El uso del compuesto del título utilizando p-ciclohexenil fenetilamina en el procedimiento general anterior. LCMS m/z 801 (M+H), (>95 % de pureza). La ^1H RMN fue consistente con la estructura.

R=



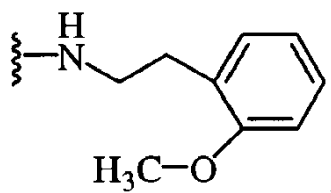
5 véase Ejemplo 17.

Ejemplo 31

Preparación del compuesto 15n

El uso de o-metoxifenetilamina en el procedimiento general anterior dio el compuesto del título. LCMS m/z 749 (M+H), (>95 % de pureza). La ^1H RMN fue consistente con la estructura.

10 R=



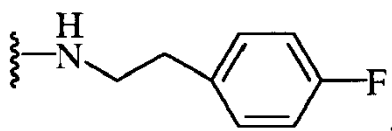
véase Ejemplo 17.

Ejemplo 32

Preparación del compuesto 15o

15 El uso de p-fluorofenetilamina en el procedimiento general anterior dio el compuesto del título. LCMS m/z 737 (M+H), (>95 % de pureza). La ^1H RMN fue consistente con la estructura.

R=



véase Ejemplo 17.

20 **Ejemplo 33**

Preparación del compuesto 15p

El uso de β -metilfenetilamina en el procedimiento general anterior dio el compuesto del título. LCMS m/z 733 (M+H), (> 95 % de pureza). La ^1H RMN fue consistente con la estructura.

R = N(H)C(H)(CH₃)CH₂Ph,

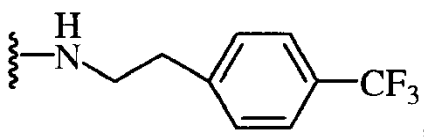
25 véase Ejemplo 17.

Ejemplo 34

Preparación del compuesto 15q

El uso de p-(trifluorometil)fenetilamina en el procedimiento general anterior dio el compuesto del título. LCMS m/z 787 (M+H), (>95 % de pureza). La ^1H RMN fue consistente con

30 R=



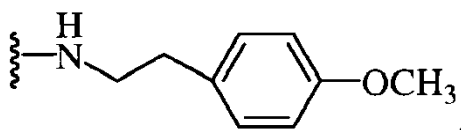
véase Ejemplo 17.

Ejemplo 35

Preparación del compuesto 15r

- 5 El uso de p-metoxifenetilamina en el procedimiento general anterior dio el compuesto del título. LCMS m/z 749 (M+H), (>95 % de pureza). La ^1H RMN fue consistente con la estructura.

R=



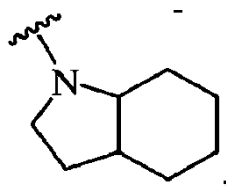
véase Ejemplo 17.

10 Ejemplo 36

Preparación del compuesto 15s

El uso de indolina en el procedimiento general anterior dio el compuesto del título. LCMS m/z 723 (M+H), (>95 % de pureza). La ^1H RMN fue consistente con la estructura.

R=



15

véase Ejemplo 17.

Ejemplo 37

Preparación del compuesto 15t

- 20 El uso de β -hidroxi-N-metilfenetilamina en el procedimiento general anterior dio el compuesto del título. LCMS m/z 749 (M+H), (>95 % de pureza). La ^1H RMN fue consistente con la estructura.

R = N(CH₃)C(H)(OH)(CH₂)Ph,

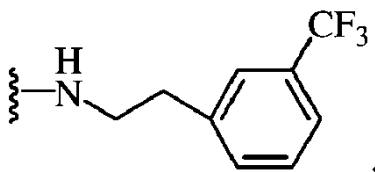
véase Ejemplo 17.

Ejemplo 38

Preparación del compuesto 15u

- 25 El uso de m-(trifluorometil)fenetilamina en el procedimiento general anterior dio el compuesto del título. LCMS m/z 787 (M+H), (>95 % de pureza). La ^1H RMN fue consistente con la estructura.

R=



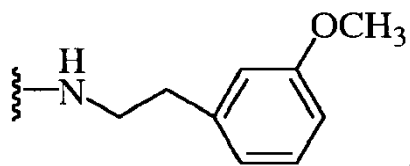
véase Ejemplo 17.

Ejemplo 39

Preparación del compuesto 15v

5 El uso de m-metoxifenetilamina en el procedimiento general anterior dio el compuesto del título. LCMS m/z 749 (M+H), (>95 % de pureza). La ¹H RMN fue consistente con la estructura.

R=



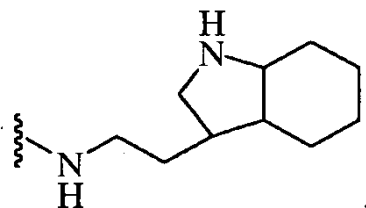
véase Ejemplo 17.

Ejemplo 40

10 Preparación del compuesto 15w

El uso de triptamina en el procedimiento general anterior dio el compuesto del título. LCMS m/z 766 (M+H), (>95 % de pureza). La ¹H RMN fue consistente con la estructura.

R=



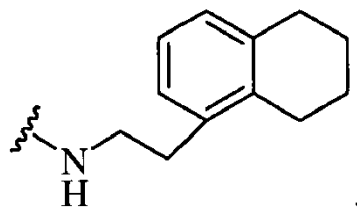
15 véase Ejemplo 17.

Ejemplo 41

Preparación del compuesto 15x

El uso de 1-naftiletilamina en el procedimiento general anterior dio el compuesto del título. LCMS m/z 773 (M+H), (>95 % de pureza). La ¹H RMN fue consistente con la estructura.

20 R=



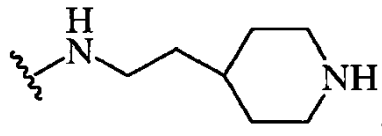
véase Ejemplo 17.

Ejemplo 42

Preparación del compuesto 15y

25 El uso de 4-(aminoetil)piridina en el procedimiento general anterior dio el compuesto del título. LCMS m/z 726 (M+H), (>95 % de pureza). La ¹H RMN fue consistente con la estructura.

R =



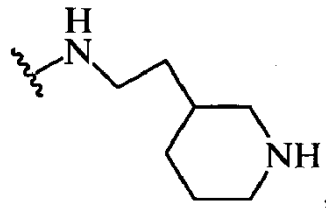
véase Ejemplo 17.

Ejemplo 43

Preparación del compuesto 15z

- 5 El uso de 3-(aminoetil)piridina en el procedimiento general anterior dio el compuesto del título. LCMS m/z 726 (M+H), (>95 % de pureza). La ¹H RMN fue consistente con la estructura.

R=



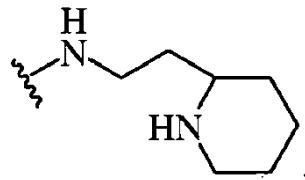
véase Ejemplo 17.

10 **Ejemplo 44**

Preparación del compuesto 15aa

- El uso de 2-(aminoetil)piridina en el procedimiento general anterior dio el compuesto del título. LCMS m/z 726 (M+H), (>95 % de pureza). La ¹H RMN fue consistente con la estructura.

R=



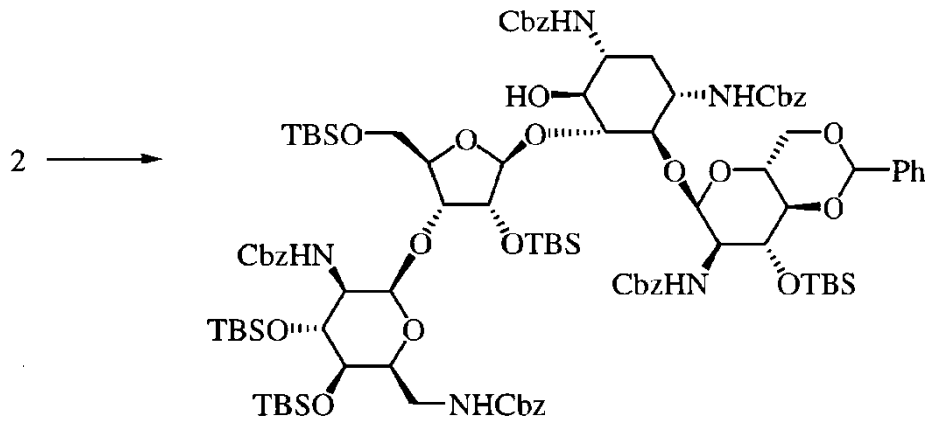
15

véase Ejemplo 17.

Ejemplo 45

Síntesis del Compuesto 16

Síntesis del Compuesto 16a



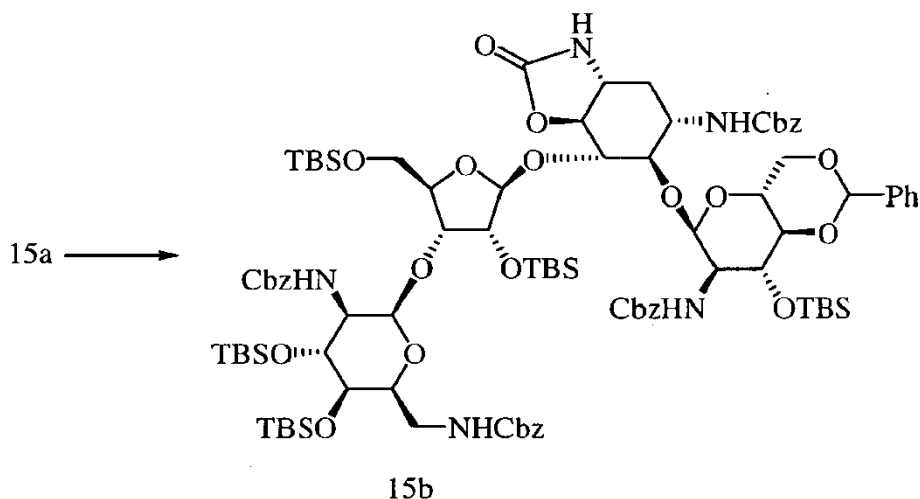
15a

20

5 A una solución en agitación del Compuesto 2 (1,35g, 0,98 mmol) en diclorometano seco (20 ml) se añadió 2,4,6-colidina (1,07g, 8,82 mmol) y TBDMSOTf (1,811g, 6,86 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Se añadieron unas gotas de agua para anular el exceso de TBSOTf, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, seguido de concentración del disolvente para dar el producto crudo correspondiente. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en columna para dar el Compuesto 16a (1,048 g, 55 %).

[α]_D = + 16° (c 0,6, CHCl₃). ESI/MS calculado para C₁₀₀H₁₄₉N₅O₂₄Si₅ (M+H⁺) 1944,94; encontrado 1946.

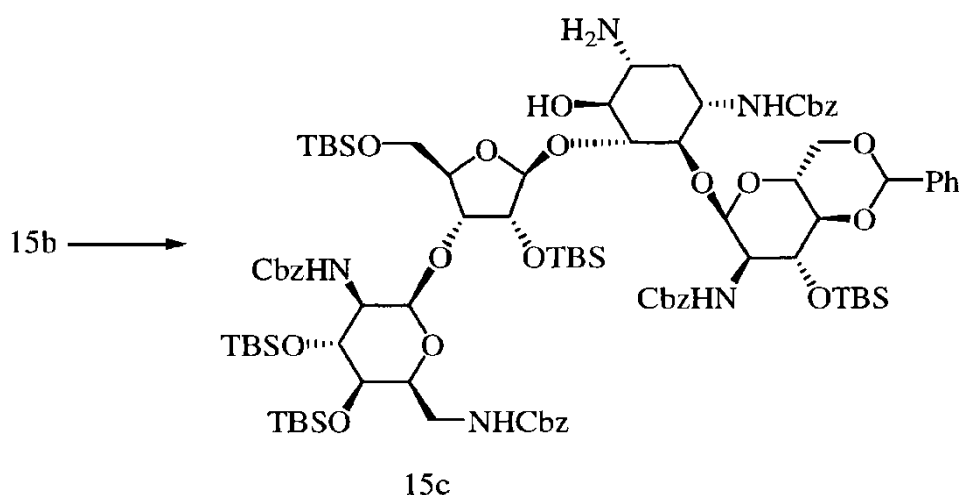
Síntesis del Compuesto 16b



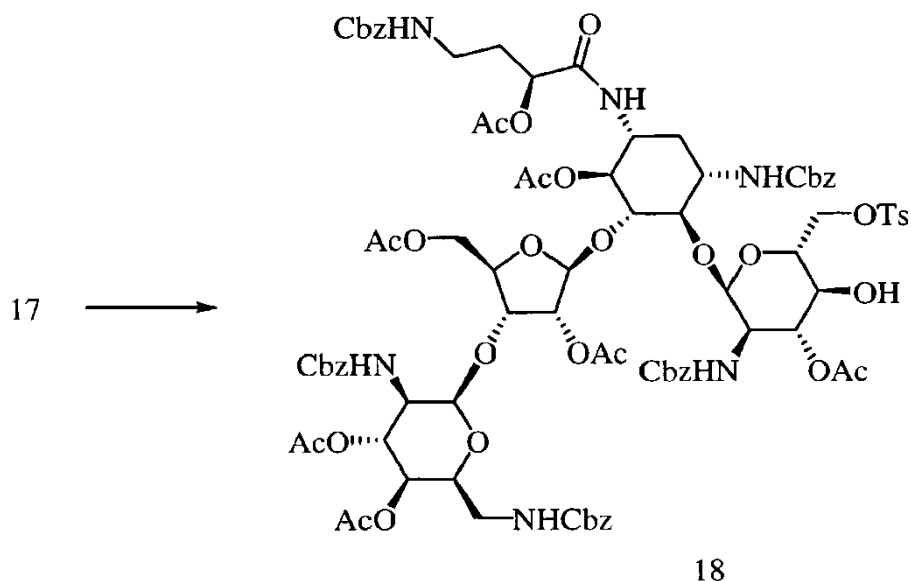
10 A una solución en agitación del Compuesto 16a (330 mg, 0,17 mmol) en DMF seco (6 ml) se añadió NaH al 60 % en aceite mineral (8 mg) a 0°C con agitación continua durante 6 horas adicionales a 0°C. Se añadieron unas gotas de solución saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, seguido de concentración del disolvente para obtener el producto crudo correspondiente. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en columna para proporcionar el Compuesto 16b (180 mg, 58 %) y también se recuperaron 120 mg (36 %) del Compuesto 16a.

[α]_D = + 18° (c 0,5, CHCl₃). ESI/MS calculado para C₉₃H₁₄₁N₅O₂₃Si₅ (M+H⁺) 1836,89; encontrado 1837,6

Síntesis de 4',6'-O-bencilideno-penta-O-tert-butildimetilsilaniloxi-tetra-N-benciloxicarbonil paromomicina (16c)

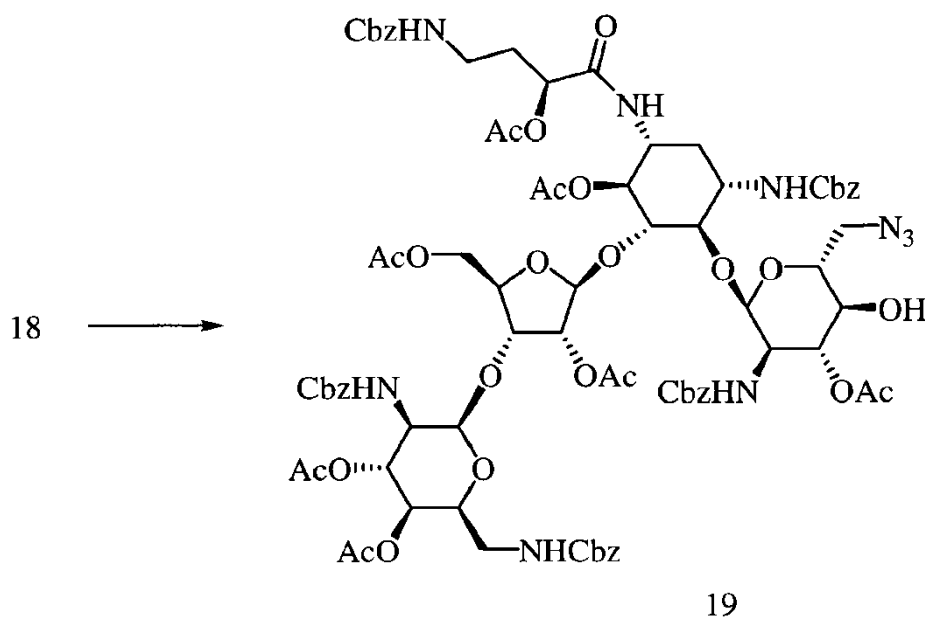


20 A una solución en agitación del Compuesto 16b (190 mg, 0,1 mmol) en DMF (7 ml) se le agregaron 0,7 ml de LiOH acuoso (9 mg, 0,21 mmol) con agitación continua durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente. Se añadieron unas gotas de solución saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, seguido de concentración del disolvente para obtener el producto crudo correspondiente. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en columna para dar el Compuesto 16c (100 mg, 53 %) y también se recuperaron 50 mg (26 %) del Compuesto 16b.

Ejemplo 47**Síntesis del compuesto 18**

- 5 A una solución del Compuesto 17 (290 mg, 0,17 mmol) en piridina (2 ml) se añadió TsCl (36 mg, 0,19 mmol), DMAP (5 mg, 0,041 mmol) con agitación mantenida durante 12 horas a temperatura ambiente. Se agregaron 1,1 equivalentes adicionales de TsCl (36 mg, 0,19 mmol) y la reacción se agitó durante 8 horas adicionales a temperatura ambiente. Se añadió agua y el producto precipitado se filtró. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La capa orgánica se combinó con el producto precipitado y se evaporó para dar el material crudo. El compuesto 18 (300 mg, 96 %) se obtuvo después de la cromatografía en columna.
- 10

$[\alpha]_D = +14,8^\circ$ (c 0,25, CHCl_3). HRMS calculado para $\text{C}_{88}\text{H}_{102}\text{N}_6\text{O}_{35}\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 1835,61796; encontrado 1835,61976.

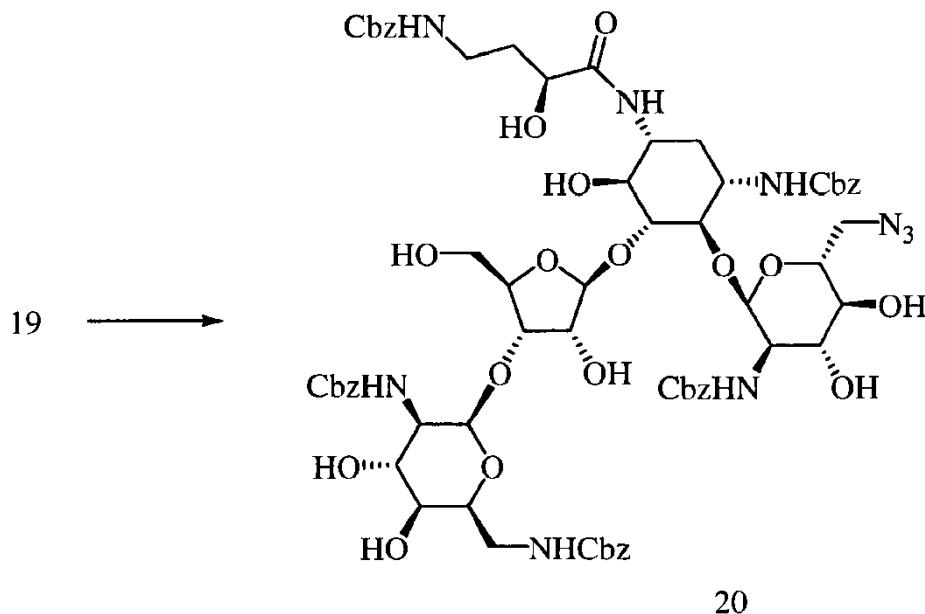
Ejemplo 48**Síntesis del Compuesto 19**

- 15 A una solución del Compuesto 18 (320 mg, 0,175 mmol) en DMF seca (3 ml) se añadió NaN_3 (113 mg, 1,74 mmol) con agitación mantenida durante 24 horas a 70°C . Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo seguido de lavado con agua y luego salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida. El compuesto 19 (252 mg, 84 %) se obtuvo después de la cromatografía en columna.

$[\alpha]_D = +11,3^\circ$ (c 0,3, CHCl_3). ESI/MS calculado para $\text{C}_{81}\text{H}_{95}\text{N}_9\text{O}_{32}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 1705,61; encontrado 1707,0,

Ejemplo 49

Síntesis del Compuesto 20

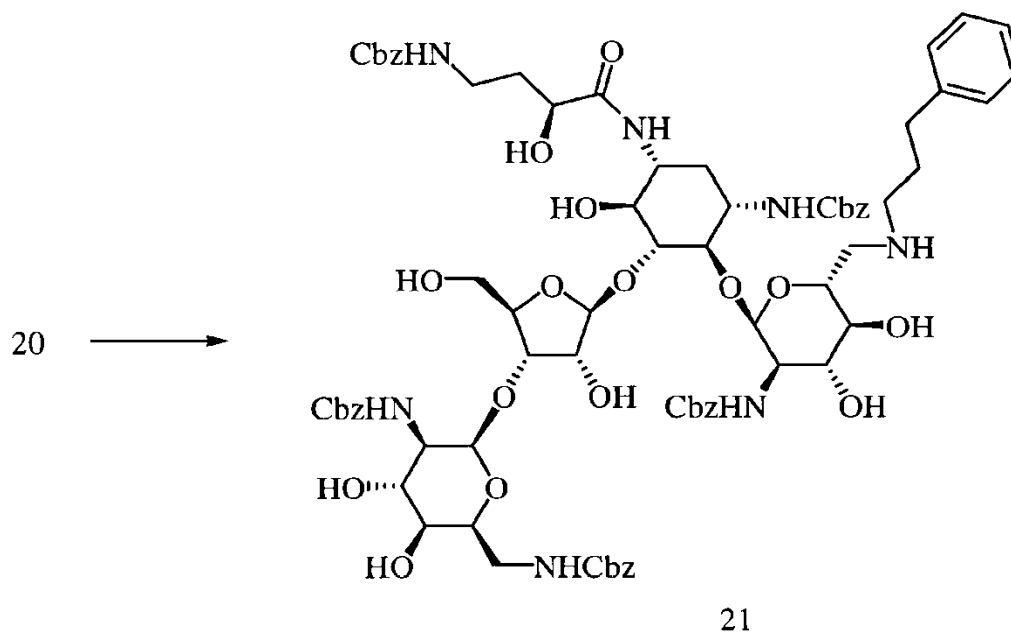


- 5 Se añadió una cantidad muy pequeña de sodio enmetanol (10 ml) y el pH se ajustó a 10, Esta solución se transfirió al Compuesto 19 en metanol (1 ml) y se agitó durante la noche (12 horas). Se añadió hielo seco para detener la reacción, seguido de la evaporación del metanol. El material crudo resultante se purificó por cromatografía en columna para producir el Compuesto 20 (52 mg, 66 %).

$[\alpha]_D = +16^\circ$ (c 0,15, CHCl_3). HRMS calculado para $\text{C}_{67}\text{H}_{81}\text{N}_9\text{O}_{25}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 1412,54164; encontrado 1412,53764.

10 Ejemplo 50

Síntesis del Compuesto 21



- 15 A una solución del Compuesto 20 (30 mg, 0,021 mmol) en THF seco (3 ml) se añadió PMe_3 1M en THF (26 μl , 0,026 mmol) con agitación mantenida durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (0,2 ml) y se continuó la agitación durante una hora adicional. Se añadieron otros 26 μl de PMe_3 (1 M en THF) y se agitó durante 12 horas. La evaporación de la mezcla de reacción se disolvió luego en acetato de etilo y el lavado con agua dio el producto

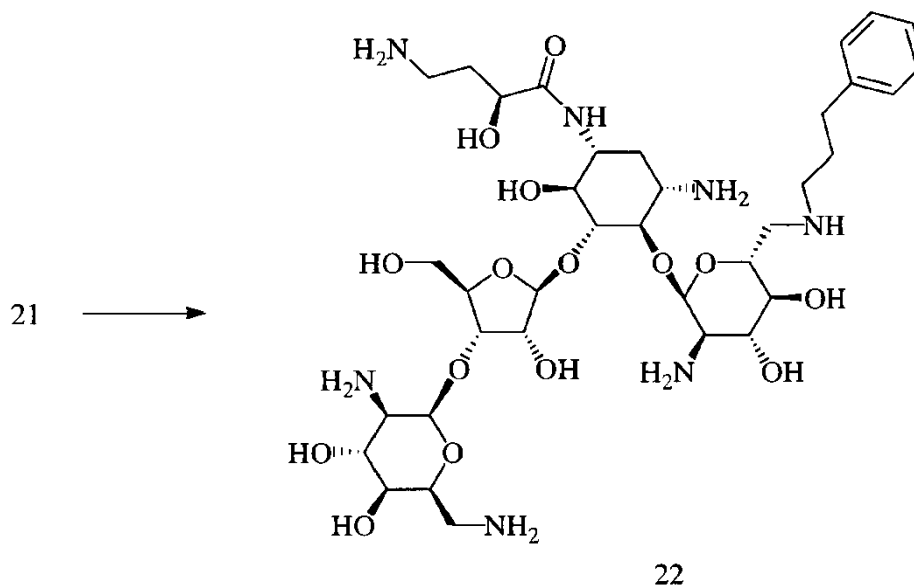
5

crudo que era lo suficientemente puro para usarlo en la siguiente etapa. A esta amina cruda en metanol seco se añadió fenilproil aldehído (3 mg, 0,022 mmol) y una gota de ácido acético glacial con agitación durante 5 minutos, seguido de la adición de NaBH₃CN 1M en THF (42 µl, 0,042 mmol) con agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. La evaporación del disolvente seguida de la purificación en columna dio el Compuesto 21 (12 mg, 38 %, 2 pasos).

$[\alpha]_D = + 16,7^\circ$ (c 0,15, CHCl₃). ESI/MS calculado para C₇₆H₉₃N₇O₂₅ (M+H⁺) 1503,62; encontrado 1504,7.

Ejemplo 51

Síntesis del Compuesto 22 (N-1-haba-6'-N-fenilpropil neomicina)

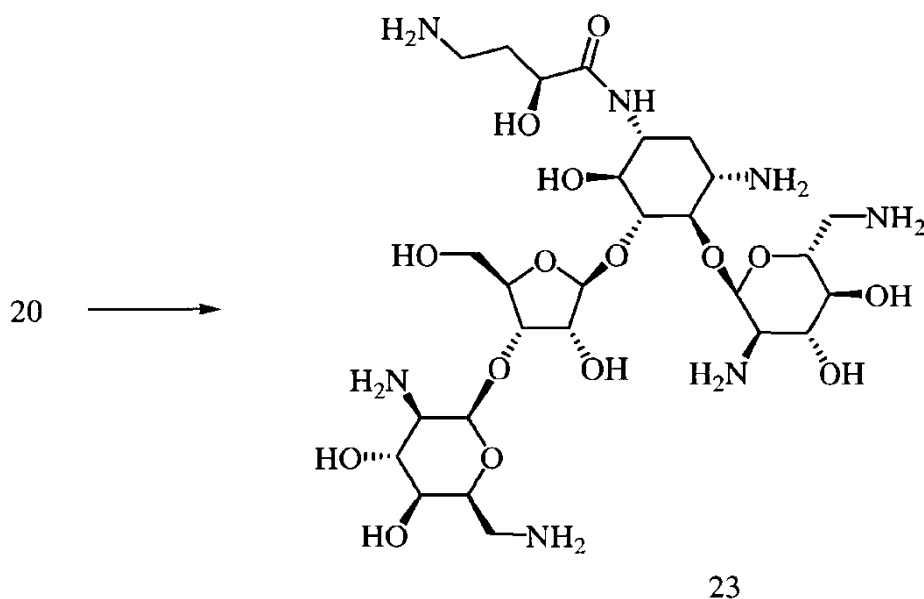


10 A una solución del Compuesto 21 (11 mg, 0,0073 mmol) en 2 ml de mezcla de ácido acético/agua (4:1) y 0,5 ml de metanol, se añadió Pd(OH)₂ al 20 % (22 mg) a temperatura ambiente con agitación durante 6 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (balón). El material se filtró sobre celite y se liofilizó para dar el Compuesto 22 como la sal de ácido acético (8 mg, 99 %).

15 $[\alpha]_D = + 39,2^\circ$ (c 0,12, H₂O). ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,28-7,17 (m, 5H), 5,89 (d, J = 3,7Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,45-4,37 (m, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 2H), 4,1 (br s, 2H), 3,95-3,72 (m, 6H), 3,7-3,45 (m, 4H), 3,4-3,2 (m, 6H), 3,19-3,1 (m, 1H), 3,01-2,94 (m, 4 H), 2,6 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,15-1,8 (m, 6H). ¹³C RMN (125 MHz, D₂O) δ 175,2, 140,2, 128,4, 128,0, 126,1, 109,9, 95,1, 94,9, 85,3, 80,8, 75,4, 74,6, 73,3, 73,2, 70,5, 69,6, 69,1, 68,8, 67,5, 67,2, 66,9, 59,4, 53,0, 50,4, 48,4, 48,2, 47,8, 47,7, 40,0, 36,2, 31,4, 30,4, 29,5, 26,5. HRMS calculado para C₃₆H₆₃N₇O₁₅ (M+H⁺) 834,44549; encontrado 834,44463.

20 Ejemplo 52

Síntesis del Compuesto 23

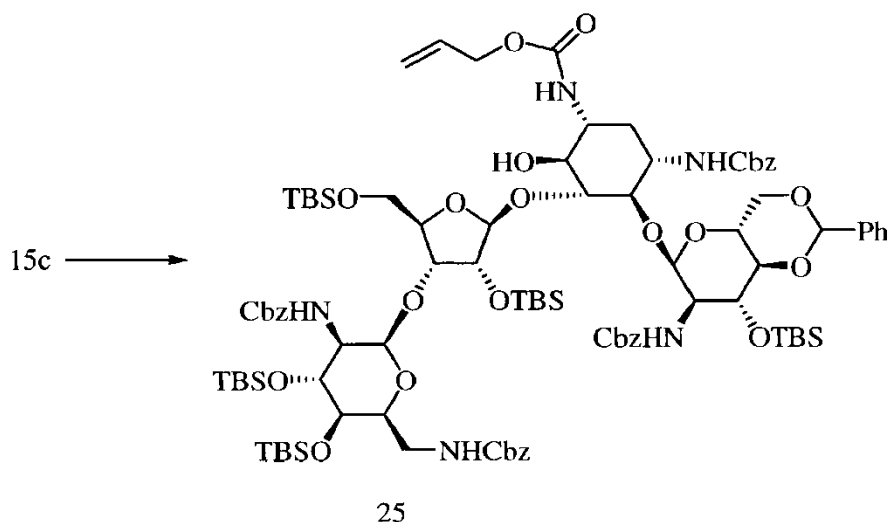


A una solución del Compuesto 20 (18 mg, 0,0127 mmol) en 2 ml de mezcla de ácido acético/agua (4:1) y 0,2 ml de metanol se añadió Pd(OH)₂ al 20 % (18 mg) a temperatura ambiente con agitación mantenida durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (balón). El material se filtró sobre celite y se liofilizó para dar el Compuesto 23 en forma de la sal del ácido acético (13 mg, 95 %).

[α]_D = + 27,4° (c 0,23, H₂O). ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 5,89 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,38 (br s, 1H), 4,27 (br s, 1H), 4,17 (br s, 2H), 4,1 (br s, 2H), 3,9-3,75 (m, 6H), 3,69-3,62 (m, 2H), 3,5-3,4 (m, 2H), 3,4-3,2 (m, 6H), 3,8-3,1 (m, 1 H), 3,0 (br s, 2H), 2,18-1,98 (m, 2H), 1,7-1,6 (m, 2H). ¹³C RMN (125 MHz, D₂O) δ 175,2, 109,9, 95,1, 94,9, 85,2, 80,8, 75,5, 74,6, 73,3, 73,1, 70,3, 69,7, 69,0, 68,9, 67,6, 67,2, 66,9, 59,4, 53,1, 50,4, 48,4, 48,2, 40,0, 39,7, 36,2, 30,4, 29,5. HRMS calculado para C₂₇H₅₃N₇O₁₅ (M+H⁺) 716,367; 24 encontrado 716,3662.

Ejemplo 53

Síntesis de N-1-alloc-4',6'-O-bencilideno-penta-O-tert-butildimetilsilaniloxi-penta-N-benciloxycarbonil paromomicina (25)

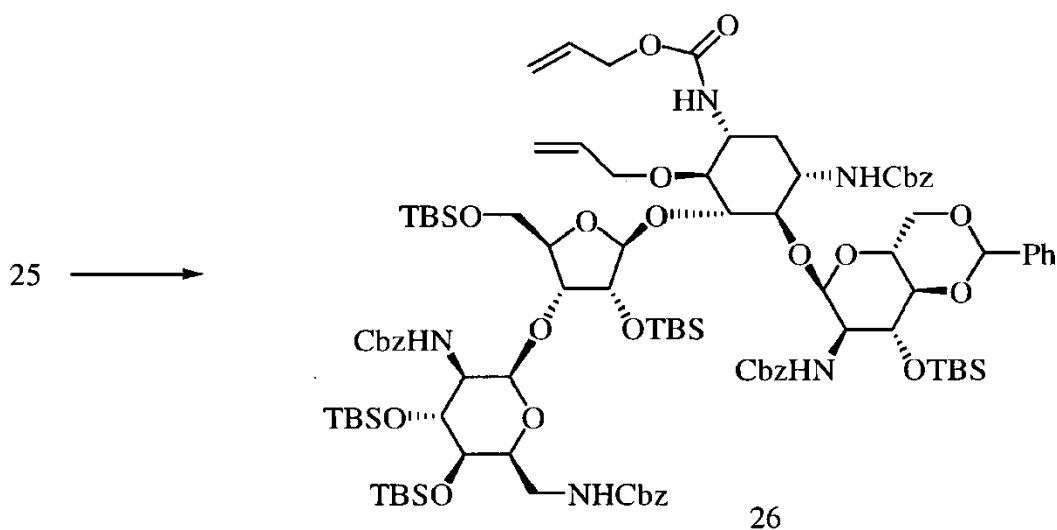


A una solución en agitación del Compuesto 16c (Ejemplo 45, 1,125 g, 0,62 mmol) en diclorometano seco (20 ml) se añadió Et₃N (0,11 ml, 1,24 mmol) y alloc-Cl (83 μ l, 0,78 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. La evaporación del disolvente seguida de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida produjo el Compuesto 25 (600 mg, 51 %).

[α]_D = +5,25° (c 0,4, CHCl₃). ESI/MS calculado para C₉₆H₁₄₇N₅O₂₄Si₅ (M+H⁺) 1894,93; encontrado 1895,3.

20 Ejemplo 54

Síntesis de N-1-alo-6-O-alil-4',6'-O-bencilideno-penta-O-tert-butildimetilsilaniloxi-penta-N-benciloxicarbonil paromomicina (26)

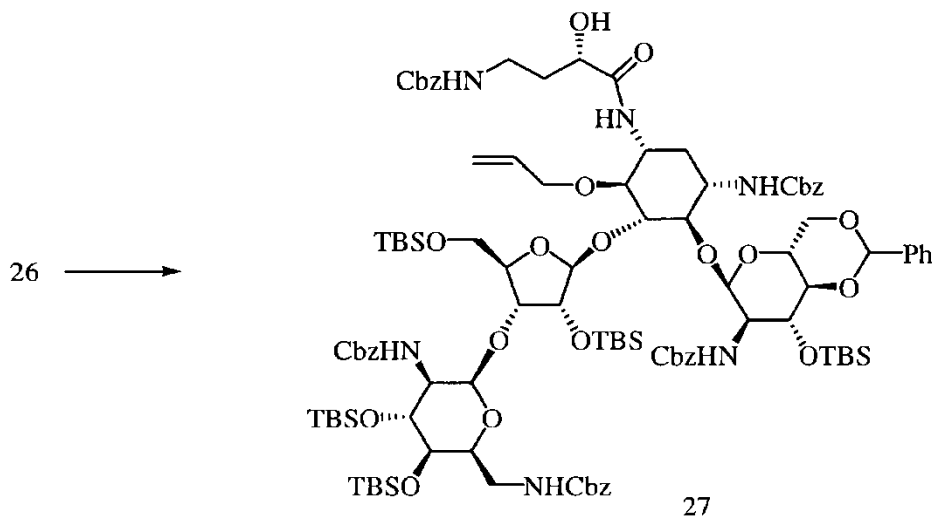


5 A una solución en agitación del Compuesto 25 (558 mg, 0,3 mmol) en THF seco (15 ml) se añadieron KHMDS 0,5M en tolueno (0,66 ml, 0,33 mmol) y yoduro de alilo (0,11 ml, 1,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl, seguida de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar el producto crudo. El material crudo se purificó por cromatografía instantánea en columna para dar el Compuesto 26 (480 mg, 83 %).

10 $[\alpha]_D = +10,1$ (c 0,6, CHCl₃).

Ejemplo 55

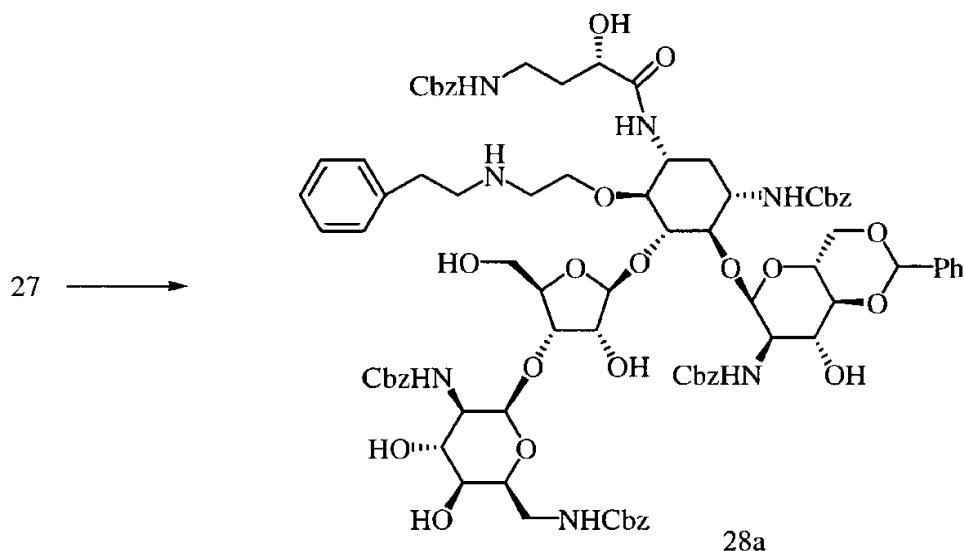
Síntesis de 6-O-alil-4',6'-O-bencilideno-penta-O-tert-butildimetilsilaniloxi-N-1-haba-penta-N-benciloxicarbonil paromomicina (27)



15 A una solución del Compuesto 26 (1,125 g, 0,62 mmol) y morfolina en THF seco (20 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (29 mg, 0,025 mmol) a temperatura ambiente con agitación durante 3 horas. La evaporación del disolvente produjo la amina libre bruta y se usó en la siguiente etapa sin purificación.

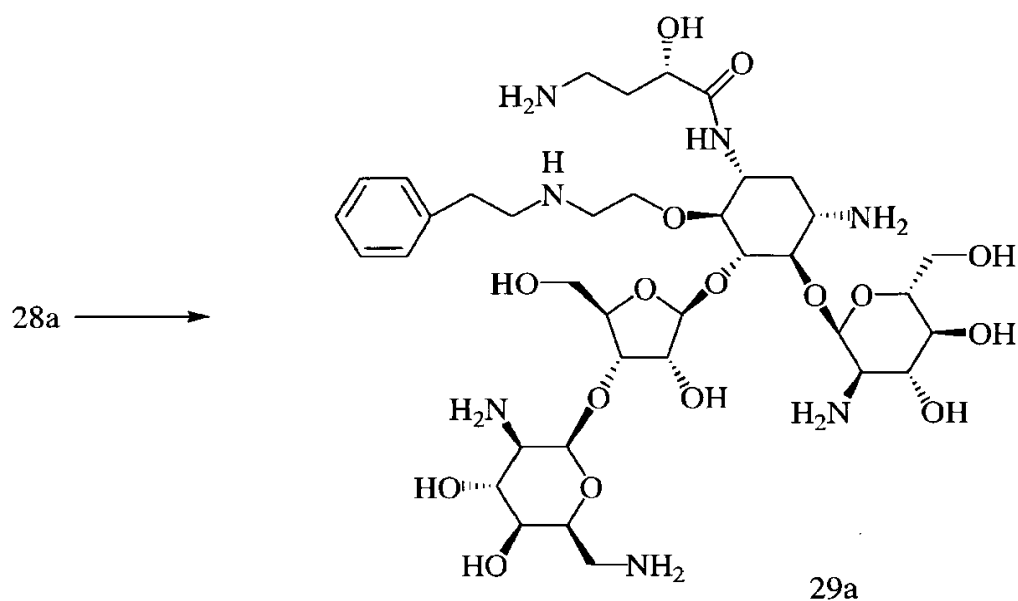
20 A una solución de benciloxi ácido 4-hidroxi-aminobutírico (253 mg, 1 mmol), se añadió N-hidroxi succinimida (115 mg, 1 mmol) en THF seco (2 ml) DCC (201 mg, 1 mmol) con agitación mantenida durante 2 horas a temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción, se agregaron la amina cruda libre (de arriba) en THF seco (2 ml) y trietilamina (0,11 ml, 0,76 mmol) con agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. La evaporación del disolvente seguida de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida produjo el Compuesto 27 (160 mg, 31 %).

$[\alpha]_D = +11,0^\circ$ (c 0,1, CHCl₃).

Ejemplo 56**Síntesis de 4',6'-O-benciliden-N-1-haba-6-O-feniletilaminoetil-penta-N-benciloxicarbonil paromomicina (28a)**

5 Se pasó gas ozono a través de una solución en agitación de Compuesto 27 (78 mg, 0,037 mmol) en diclorometano seco (3 ml) a -78°C durante 2 horas. El ozono se desgasificó haciendo pasar nitrógeno gaseoso durante 10 minutos, seguido de la adición de un exceso de sulfuro de dimetilo (0,2 ml). Esta solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se redujo a presión reducida y la mezcla restante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 , salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La evaporación del disolvente dio el material crudo (75 mg). Este material se disolvió en MeOH. A esta mezcla de reacción, se agregaron feniletilamina (10 mg, 0,083 mmol) y una gota de AcOH y se agitó durante 5 minutos. Luego se añadió NaBH_3CN (5 mg, 0,081 mmol) y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La evaporación del disolvente seguido dio el producto crudo (58 mg). Este material se disolvió en piridina seca (1 ml), seguido de la adición de HF·Py (1 ml) a 0°C . La reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente dio el material crudo y este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el Compuesto 28a (23 mg, 38 %, 3 etapas).

$[\alpha]_{\text{D}} = +15,8^{\circ}(\text{c } 0,3, \text{CHCl}_3)$. ESI/MS calculado para $\text{C}_{84}\text{H}_{99}\text{N}_7\text{O}_{26}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 1622,66; encontrado 1623,1.

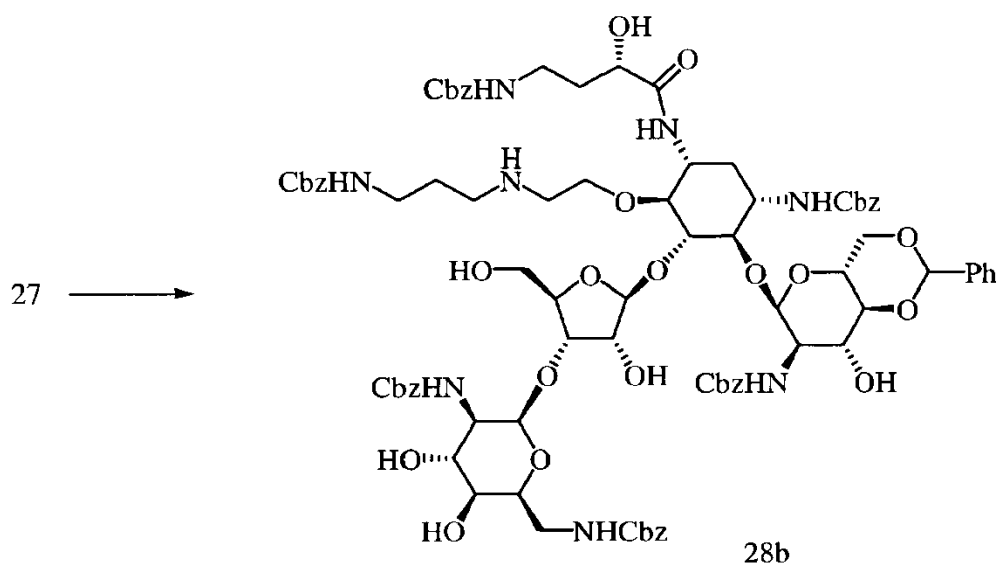
Ejemplo 57**Síntesis de N-1-haba-6-O-feniletilaminoetilparomomicina (29a)**

El compuesto 28a (22 mg, 0,014 mmol) en 2 ml de mezcla de ácido acético/agua (4:1) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego durante 6 horas más a 55°C. A esta mezcla de reacción se añadió Pd(OH)₂ al 20 % (22 mg) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (balón) durante 3 horas. La mezcla se filtró sobre celite y se liofilizó para dar la sal de acetato puro del Compuesto 29a (14 mg, 81 %).

5 [α]_D = + 40,33 °(c 0,25, H₂O). ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,29-7,20 (m, 5H), 5,65 (d, J = 3,8Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,39-4,37 (m, 1H), 4,5-4,23 (m, 3H), 4,1-4,0 (m, 2H), 3,9-3,71 (m, 6H), 3,65-3,58 (m, 5H), 3,56-3,23 (m, 12H), 3,01-2,97 (m, 2H), 2,92-2,9 (m, 2H), 2,11-2,0 (m, 2H), 1,68-1,6 (m, 2H). ¹³C RMN (125 MHz, D₂O) δ 176,4, 136,8, 129,9, 129,6, 128,3, 110,9, 96,8, 96,1, 86,0, 81,9, 78,4, 75,9, 74,5, 74,2, 71,0, 70,3, 70,0, 69,6, 68,3, 67,9, 61,0, 60,8, 54,6, 51,6, 50,0, 49,9, 49,7, 49,3, 44,7, 44,1, 37,9, 32,5, 31,6, 30,7. ESI/MS calculado para C₃₇H₆₅N₇O₁₆ (M+H⁺) 864,45; encontrado 864,8.

Ejemplo 58

Síntesis de 4',6'-O-bencilideno-N-1-haba-6-O-(1,3-diaminoetil)-penta-N-benciloxicarbonil paromomicina (28b)



15 Se pasó gas ozono a una solución en agitación del Compuesto 27 (78 mg, 0,037 mmol) en diclorometano seco (3 ml) a -78°C durante 2 horas. El ozono se desgasificó haciendo pasar nitrógeno gaseoso durante 10 minutos. A esta solución se añadió exceso de sulfuro de dimetilo (0,2 ml) con agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida y el material se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ y salmuera y luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La evaporación del disolvente dio el material crudo (75 mg). Este material se disolvió en MeOH y NH-Cbz-(CH₂)₂CH₂NH₂ (15 mg, 0,072 mmol) y se

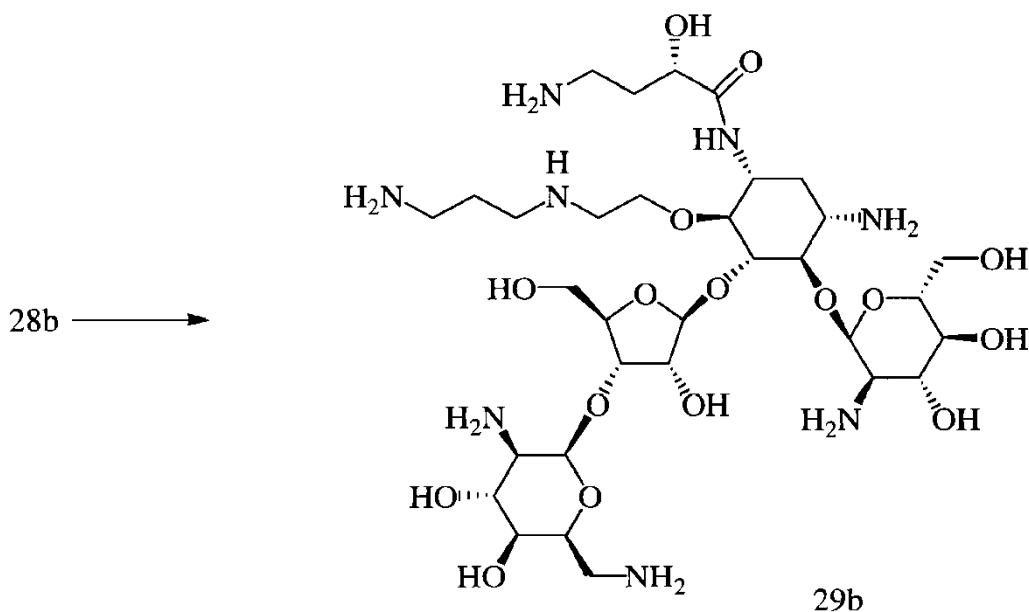
20 añadió una gota de AcOH con agitación durante 5 minutos. Se añadió NaBH₃CN (5 mg, 0,081 mmol) con agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. La evaporación del disolvente seguido del tratamiento habitual dio el producto crudo (58 mg). Este material se disolvió en piridina seca (1 ml) seguido de la adición de HF·Py (1 ml) a 0°C y la reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo seguido de lavado con salmuera y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄.

25 La evaporación del disolvente dio el material crudo y este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el Compuesto 28b (20 mg, 31 %, 3 etapas).

[α]_D = +15,2°(c 0,4, CHCl₃). ESI/MS calculado para C₈₇H₁₀₄N₈O₂₈ (M+H⁺) 1709,7; encontrado 1710,4.

Ejemplo 59

Síntesis de N-1-haba-6-O-(1,3-diaminoetil) paromomicina (29b)

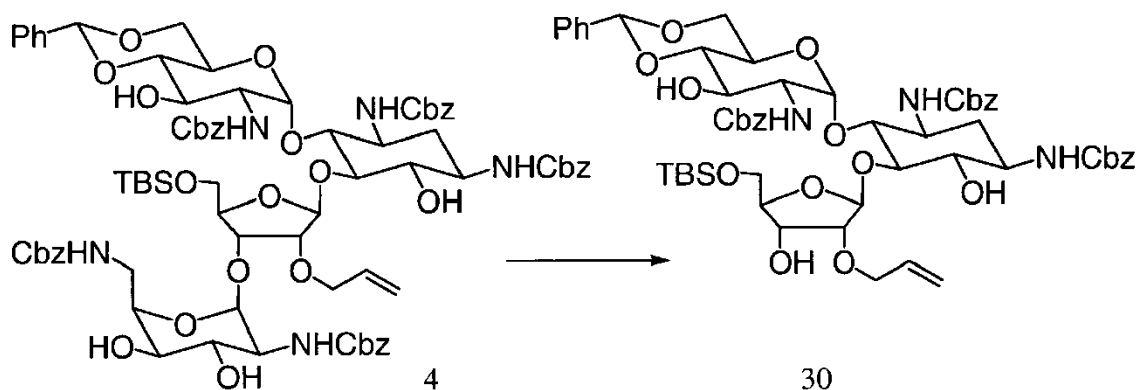


El compuesto 28b (20 mg, 0,012 mmol) en 2 ml de mezcla de ácido acético/agua (4:1) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, seguido de 6 horas adicionales a 55°C. A esta mezcla de reacción se añadió Pd(OH)₂ al 20 % (20 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) durante 3 horas. El material se filtró sobre celite y se liofilizó para dar la sal de acetato del Compuesto 29b (13 mg, 87 %).

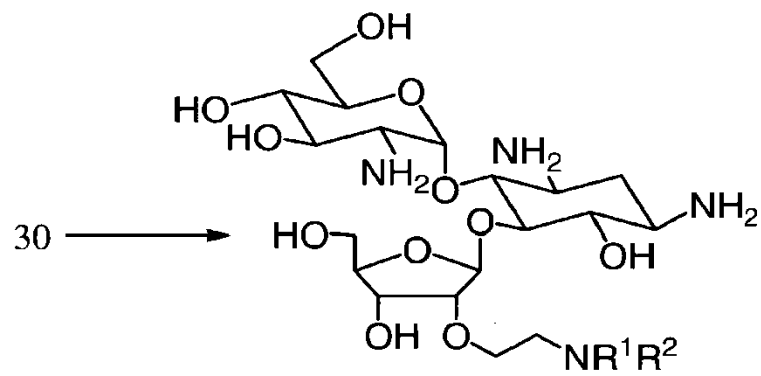
[α]_D = + 27,33° (c 0,5, H₂O). ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 5,66 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,38-4,37 (m, 1H), 4,29-4,08 (m, 6H), 3,84-3,75 (m, 8H), 3,67-3,64 (m, 5H), 3,5-3,26 (m, 7H), 3,19-2,93 (m, 6H), 2,08-1,94 (m, 4H), 1,68-1,59 (m, 2H). ¹³C RMN (125 MHz, D₂O) δ 176,4, 110,8, 96,8, 96,3, 85,9, 82,0, 78,5, 76,2, 74,5, 74,4, 74,3, 71,0, 70,3, 70,0, 69,6, 68,3, 68,0, 61,0, 60,9, 54,6, 51,6, 50,1, 49,8, 49,3, 45,8, 44,8, 44,2, 37,4, 37,2, 31,7, 30,7, 24,7. ESI/MS calculado para C₃₂H₆₄N₈O₁₆ (M+H⁺) 817,44; encontrado 817,8.

Ejemplo 60

Procedimiento general para la síntesis de compuestos de aminoglucósidos con el anillo IV eliminado (30a-c)



El anillo IV se eliminó del compuesto intermedio común, compuesto 4, usando tetraacetato de plomo (véase Hanessian, S.; Takamoto, T.J. Antibiotics, 1974, 46, 4009-4012 and Hanessian S.; Takamoto T.; Massé R.; Patil G. Can. J. Chem. 1978, 56, 1482). Siguiendo los procedimientos ilustrados en los ejemplos anteriores (protección, generación de un aldehído, aminación reductora y desprotección) tales como los ejemplos 1-8, se puede preparar una amplia variedad de derivados modificados en 2". En particular, se pueden preparar los derivados sustituidos en 2" como se describe en los ejemplos 4-8. Tres de los derivados (30a, 30b y 30c) se prepararon y tienen datos de ensayo en ejemplos posteriores.



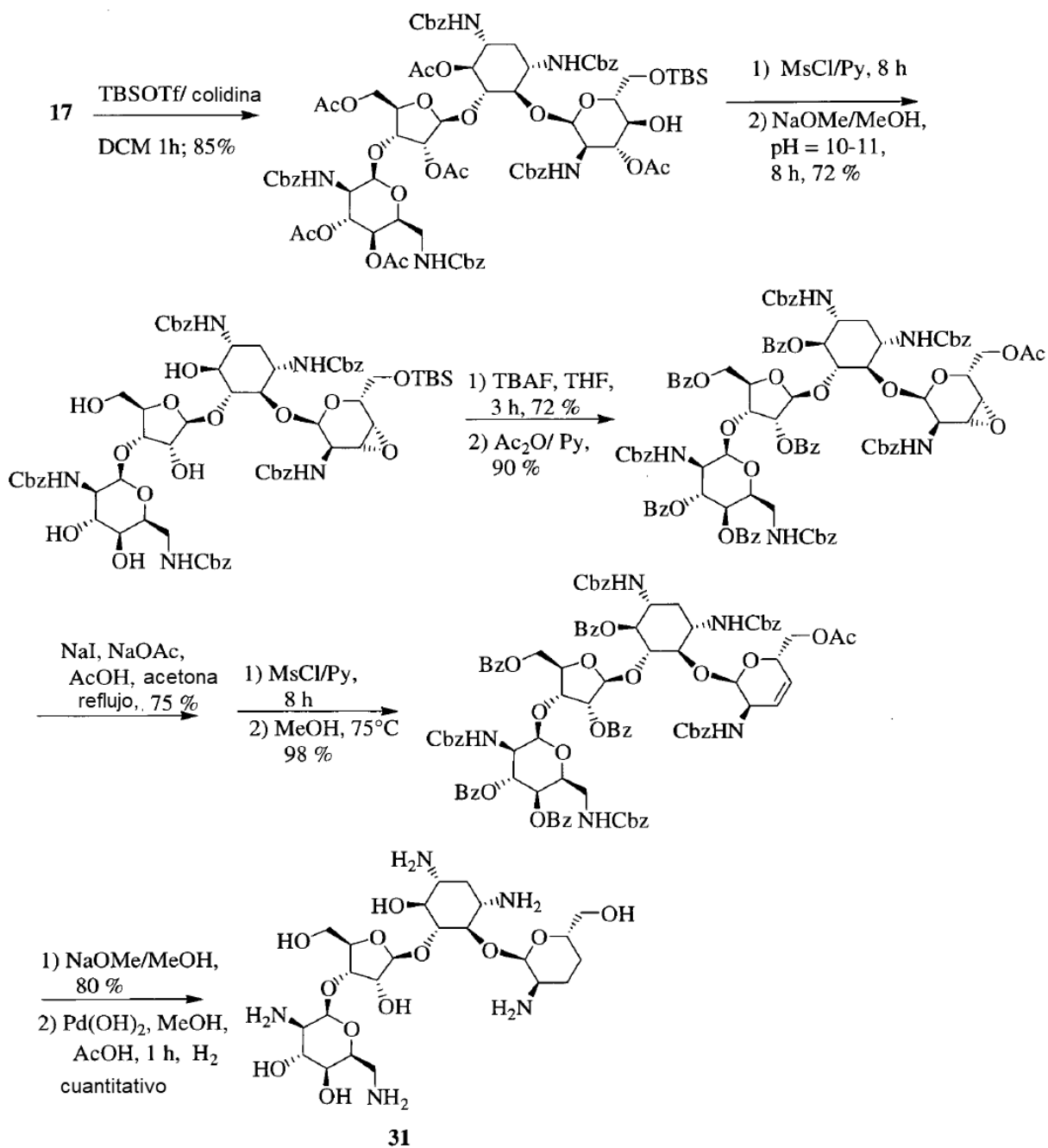
30a-k

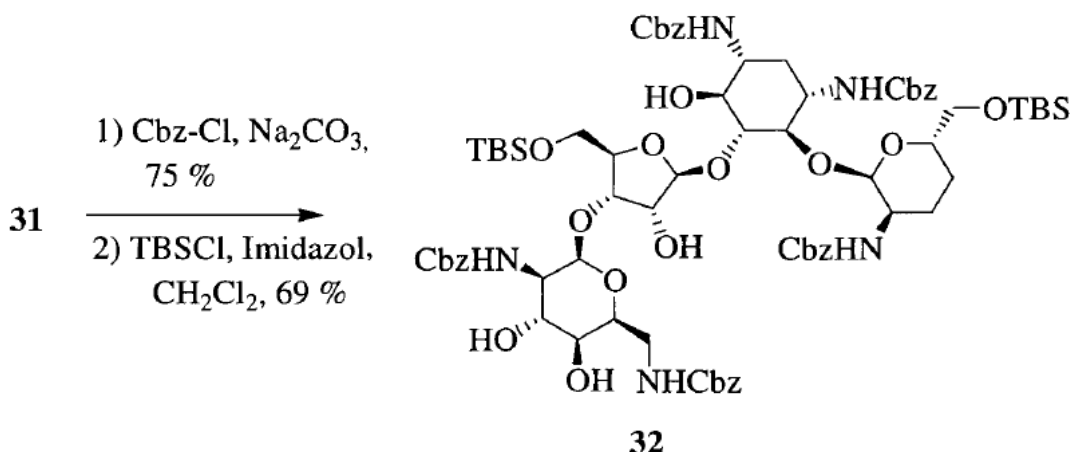
Compuesto #	R ¹	R ²
30a	H	H
30b	H	(CH ₂) ₃ NH ₂
30c	H	(CH ₂) ₂ Ph

Véase Ejemplo 8 para grupos R¹R² adicionales.

Ejemplo 61

- 5 **5'',6'-O-bis-tert-butildimetilsilaniloxi-penta-N-benciloxycarbonil-3',4'-didesoxi paromomicina (32)**



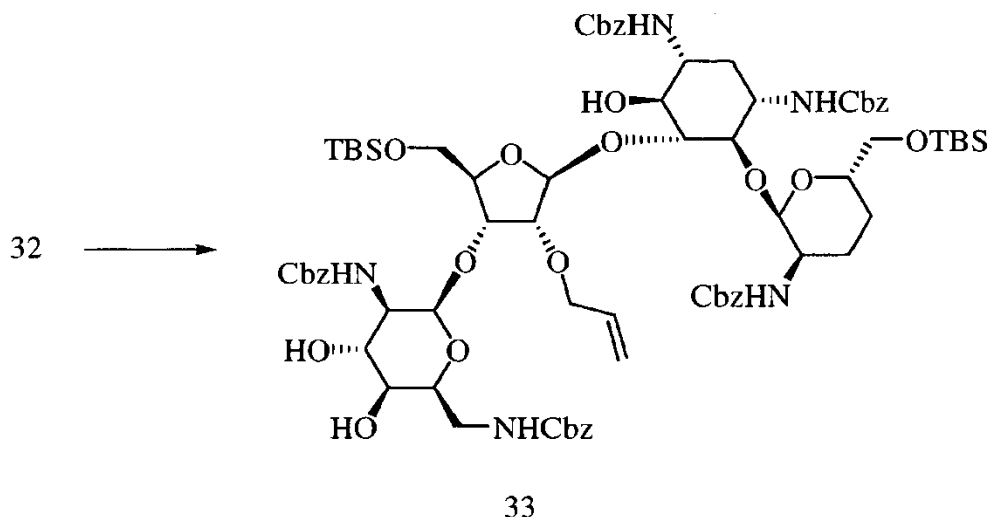


El compuesto 31 se prepara de acuerdo con Battistini et al., Semisynthetic aminoglycoside antibiotics, IV, 3',4'-Dideoxyparomomycin and analogs. J. Antibiotics 1982, 35, 98-101. Alternativamente, el Compuesto 31 se prepara de acuerdo con el esquema de este ejemplo del Compuesto 17, luego se protege con grupos Cbz como se describe en el Ejemplo 1. A una solución del Compuesto 31 (272 mg, 0,22 mmol) e imidazol (64 mg, 0,91 mmol) en diclorometano seco (5 ml) se añadió TBSCl (77 mg, 0,51 mmol) a temperatura ambiente con agitación durante 24 horas. Se añadieron unas gotas de agua para anular el exceso de TBSCl y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, seguido de concentración del disolvente para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en columna para dar el Compuesto 32 (225 mg, 68 %).

$[\alpha]_D = +29^\circ$ (c 0,7, CHCl₃). HRMS calculado para C₇₅H₁₀₃N₅O₂₂Si₂ (M+H⁺): 1482,67060; encontrado: 1482,66832.

Ejemplo 62

2"-O-alil-5",6'-O-bis-tert-butildimetilsilaniloxi-penta-N-benciloxycarbonil-3',4'-didesoxi paromomicina (33)

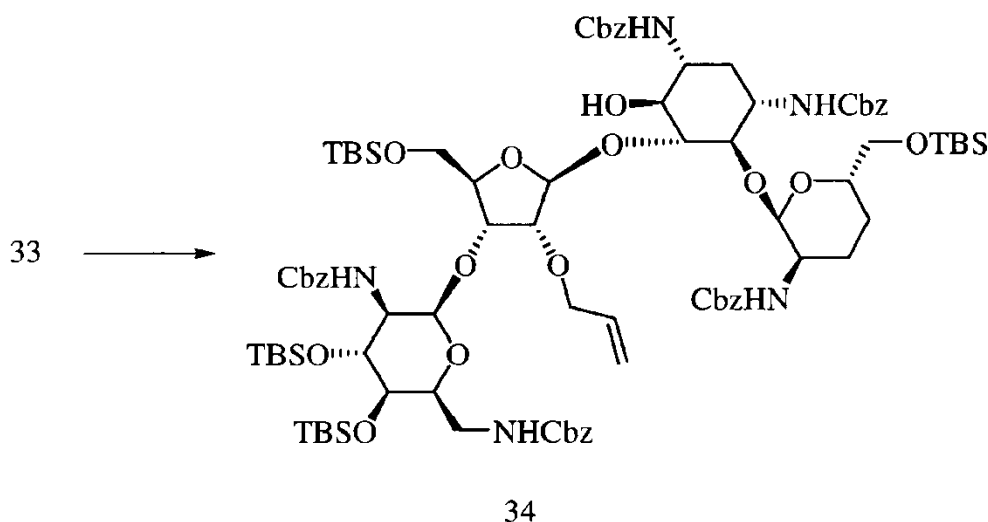


A una solución en agitación del Compuesto 32 (222 mg, 0,15 mmol) y yoduro de alilo (70 μl, 0,75 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió KHMDS 0,5 M en THF (300 μl, 0,15 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Se añadieron unas gotas de solución saturada de NH₄Cl para detener la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el producto crudo correspondiente. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en columna para dar el Compuesto 33 (155 mg, 68 %).

$[\alpha]_D = +18,75^\circ$ (c 0,4, CHCl₃). ESI/MS calculado para C₇₈H₁₀₇N₅O₂₂Si₂ (M+H⁺): 1522,69; encontrado: 1522,7.

Ejemplo 63

2"-O-alil-tetra-tert-butildimetilsilaniloxi-penta-N-benciloxycarbonil-3',4'-didesoxi paromomicina (34)

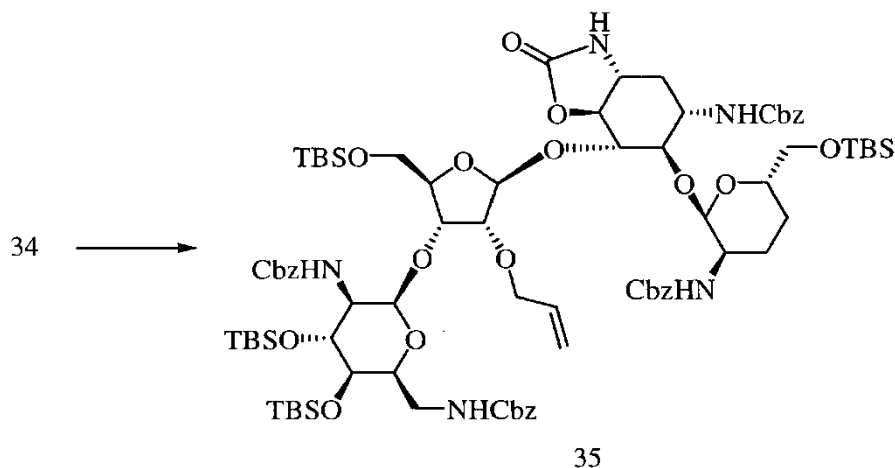


A una solución en agitación del Compuesto 33 (800 mg, 0,53 mmol) en diclorometano seco (15 ml) se añadió 2,4,6-colidina (321 mg, 2,65 mmol) y TBSOTf (693 mg, 2,65 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Se añadieron unas gotas de agua para anular el exceso de TBSOTf, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en columna para dar el Compuesto 34 (715 mg, 77 %).

$[\alpha]_D = +10,33^\circ$ (c 0,6, CHCl₃). ESI/MS calculado para C₉₀H₁₃₅N₅O₂₂Si₄ (M+H⁺): 1750,87; encontrado: 1751,4.

Ejemplo 64

10 Carbamato cíclico (35)

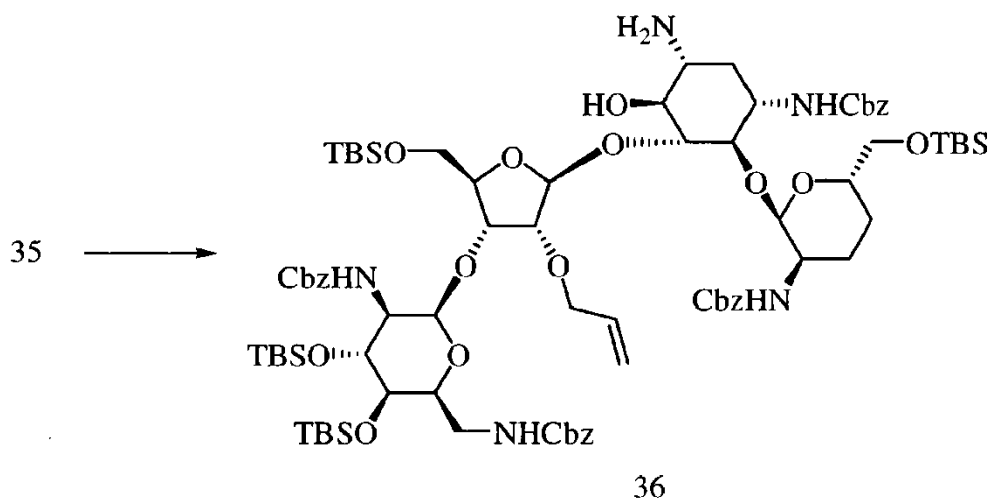


A una solución del Compuesto 34 (692 mg, 0,4 mmol) en DMF seco (10 ml) se añadió NaH al 60 % en aceite mineral (19 mg) a 0°C con agitación continua durante 6 horas a 0°C. Se añadieron unas gotas de solución saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en columna para obtener el Compuesto 35 (323 mg, 49 %) y también se recuperaron 180 mg (26 %) del material de partida, el Compuesto 34.

$[\alpha]_D = +18,33^\circ$ (c 0,3, CHCl₃). ESI/MS calculado para C₈₃H₁₂₇N₅O₂₁Si₄ (M+H⁺): 1642,81; encontrado: 1643,5.

Ejemplo 65

20 2''-O-alil-tetra-tert-butildimetilsilaniloxi-tetra-N-benciloxicarbonil-3',4'-didesoxi paromomicina (36)

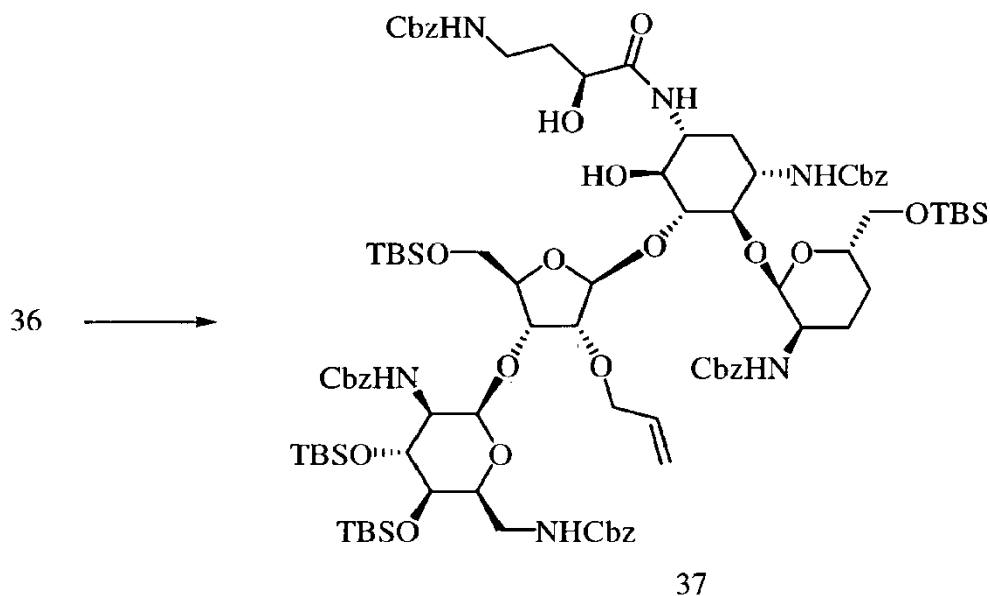


A una solución del Compuesto 35 (350 mg, 0,21 mmol) en DMF (5 ml) se agregaron 0,5 ml de LiOH acuoso (18 mg, 0,43 mmol) con agitación continua durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadieron unas gotas de solución saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en columna para dar el Compuesto 36 (300 mg, 88 %).

[α]_D = + 20,33°(c 0,5, CHCl₃). ESI/MS calculado para C₈₂H₁₂₉N₅O₂₀Si₄ (M+H⁺):1616,83; encontrado: 1617,4.

Ejemplo 66

2"-O-alil-tetra-tert-butildimetilsilaniloxi-penta-N-benciloxycarbonil-3',4'-didesoxi-N-1-haba paromomicina (37)

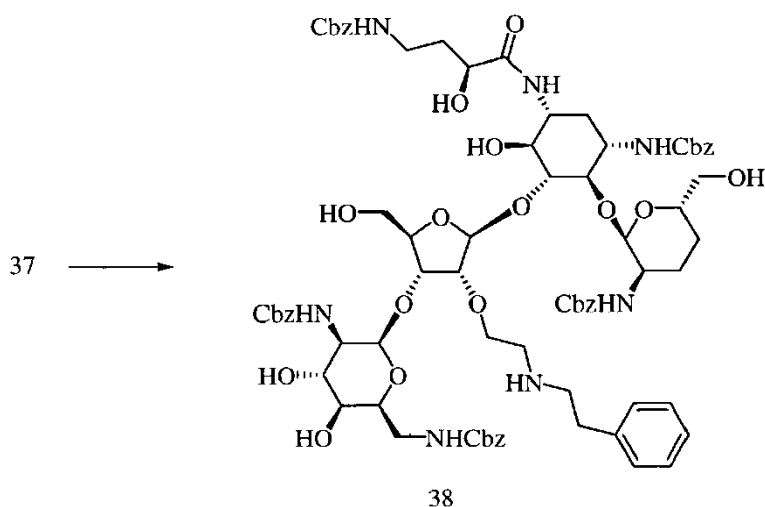


A una solución de ácido benciloxi 4-hidroxi amino butírico (66 mg, 0,26 mmol), se añadió N-hidroxi succinimida (121 mg, 1,05 mmol) en THF seco (10 ml) DCC (216 mg, 1,05 mmol) con agitación continua durante 1 hora a temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción, la amina libre, se agregaron el Compuesto 36 (340 mg, 0,21 mmol) en THF seco (2 ml) y trietilamina (0,2 ml, 0,42 mmol) con agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. La evaporación del disolvente y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida dio el Compuesto 37 (290 mg, 75 %).

[α]_D = + 16,67°(c 0,12, CHCl₃). ESI/MS calculado para C₉₄H₁₄₂N₆O₂₄Si₄(M+H⁺): 1851,91; encontrado: 1852,8.

Ejemplo 67

2"-O-feniletilaminoetil-penta-N-benciloxycarbonil-3',4'-didesoxi-N-1-haba paromomicina (38)

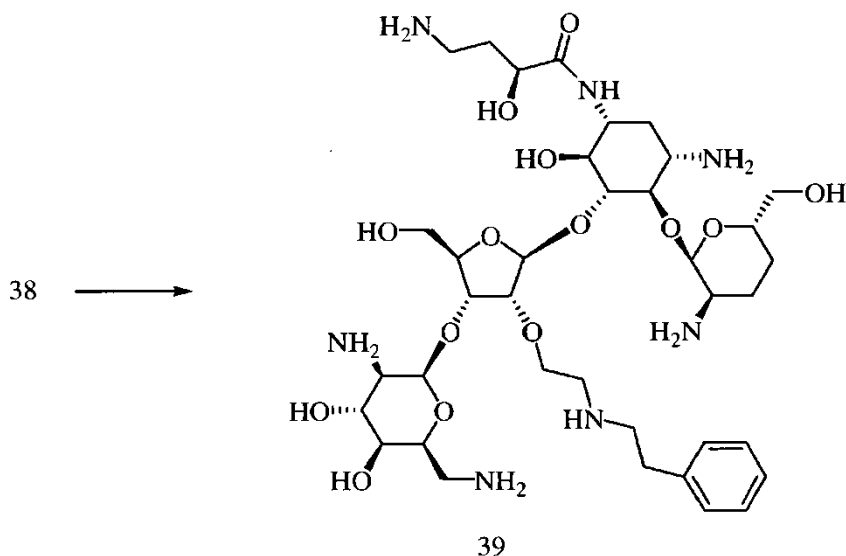


Se pasó gas ozono a través de una solución en agitación de Compuesto 37 (135 mg, 0,073 mmol) en diclorometano seco (5 ml) a -78°C durante 2 horas. Luego, el exceso de ozono se desgasificó haciendo pasar nitrógeno gaseoso durante 10 minutos, seguido de la adición de un exceso de sulfuro de dimetilo (0,1 ml). Esta solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el material resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 y salmuera y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La evaporación del disolvente dio el material crudo (125 mg). Este material se disolvió en MeOH y fenil etilamina (16 mg, 0,13 mmol) y se añadió una gota de AcOH con agitación durante 5 minutos. Se añadió NaBH_3CN (9 mg, 0,15 mmol) y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La evaporación del disolvente dio el producto crudo (70 mg). Este material se disolvió en piridina seca (1 ml) seguido de la adición de $\text{HF}\cdot\text{Py}$ (1 ml) a 0°C y la reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y la capa orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente dio el material crudo que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice para dar el Compuesto 38 (33 mg, 30 %).

$[\alpha]_{\text{D}} = +20,7^{\circ}$ (c 0,2, CHCl_3). ESI/MS calculado para $\text{C}_{77}\text{H}_{95}\text{N}_7\text{O}_{24}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 1502,64; encontrado: 1504,1.

Ejemplo 68

2''-O-feniletilaminoetil-3',4'-didesoxi-N-1-haba paromomicina (39)



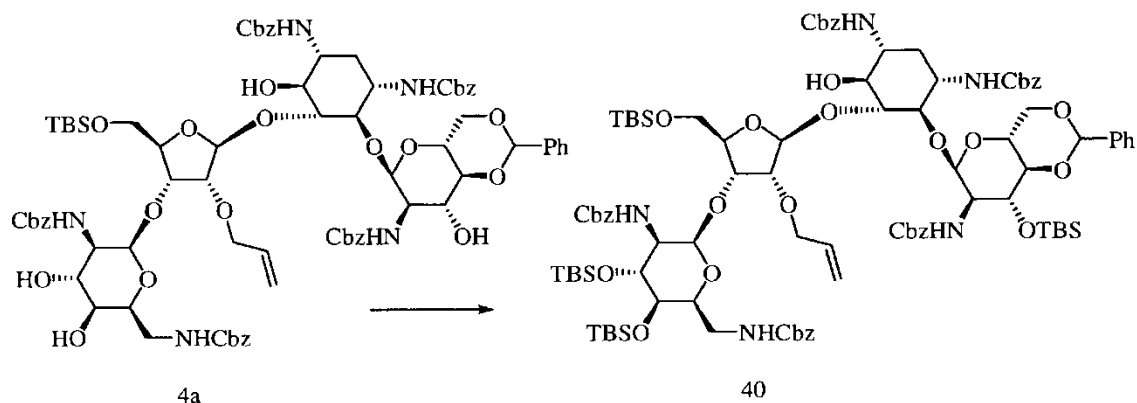
A una solución en agitación del Compuesto 38 (20 mg, 0,013 mmol) en AcOH/agua (4:1), se agregó 20 % de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20 mg) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno usando un balón de hidrógeno durante 2 horas. La filtración sobre celite seguida de liofilización dio el Compuesto 39 (16 mg, cuantitativo).

$[\alpha]_{\text{D}} = +33,33^{\circ}$ (c 0,15, H_2O). ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,4-7,1 (m, 5H), 5,5 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,5-4,4 (m, 1H), 4,2-4,0 (m, 5H), 3,9-3,6 (m, 9H), 3,5-3,1 (m, 12H), 3,0-2,8 (m, 4H), 2,1-1,4 (m, 8H); ^{13}C RMN (125 MHz,

D₂O) δ 175,9, 136,6, 129,4, 129,1, 127,7, 108,6, 95,5, 95,0, 86,0, 81,0, 80,8, 77,5, 74,0, 73,8, 71,1, 70,7, 70,0, 68,0, 67,6, 65,6, 63,6, 59,9, 51,1, 49,7, 49,2, 49,1, 48,8, 47,2, 40,6, 37,0, 31,9, 31,2, 30,32, 24,25, 21,36; ESI/MS calculado para C₃₇H₆₅N₇O₁₄ (M+H⁺): 832,45895; encontrado: 832,46627.

Ejemplo 69

5 2"-O-alil-4',6'-O-benciliden-tetra-O-tert-butildimetilsilaniloxi-penta-N-benciloxicarbonil paromomicina (40)

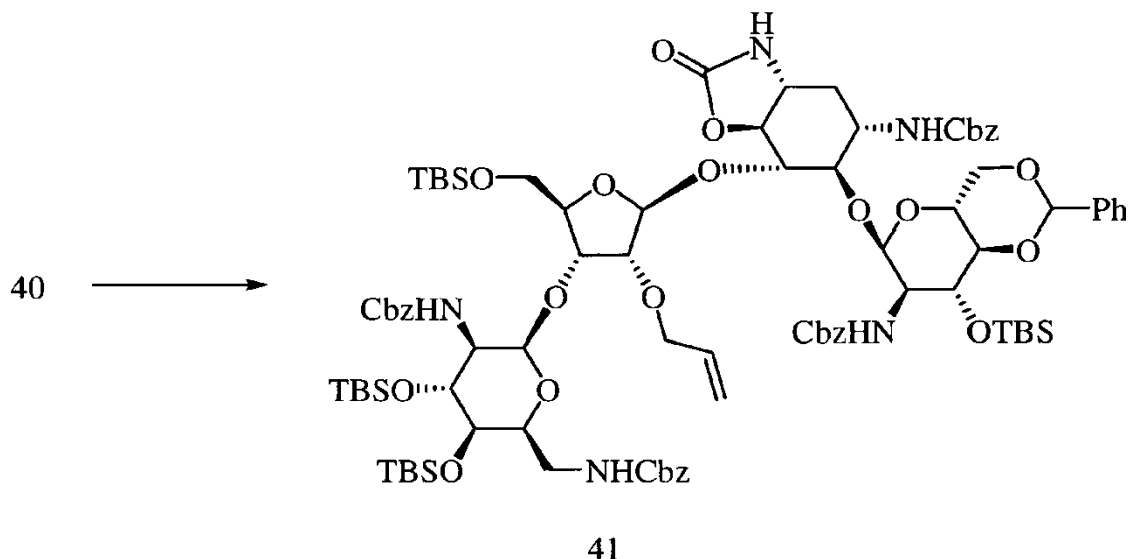


A una solución en agitación del Compuesto 4a (3,8 g, 2,49 mmol) en diclorometano seco (80 ml) se añadió 2,4,6-colidina (1,8 g, 1,97 mmol) y TBSOTf (3,94 g, 14,92 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Se añadieron unas gotas de agua para anular el exceso de TBSOTf y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en columna para dar el Compuesto 40 (1,6 g, 35 %) y 1 g de (20 %) el correspondiente compuesto totalmente protegido con TBS.

[α]_D = + 11,0°(c 1, CHCl₃). ESI/MS calculado para C₉₇H₁₃₉N₅O₂₄Si₄ (M+H⁺): 1870,89; encontrado: 1871,6.

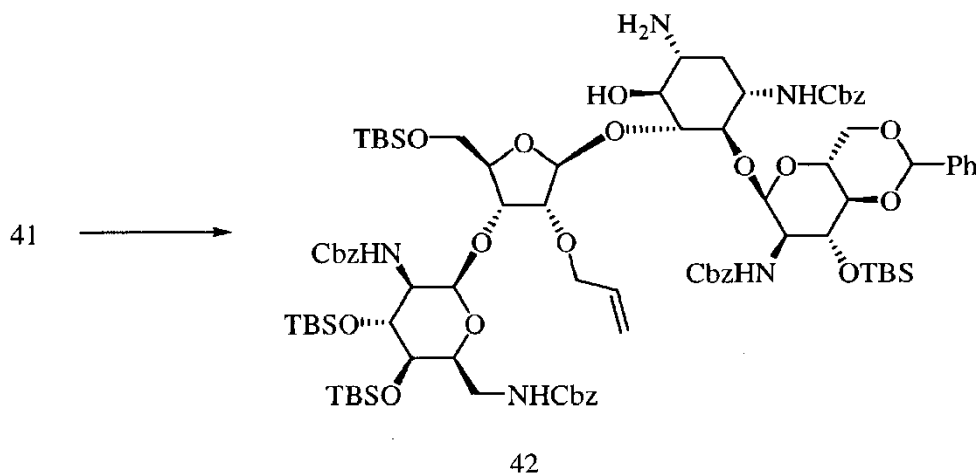
15 Ejemplo 70

Síntesis del carbamato cíclico (41)



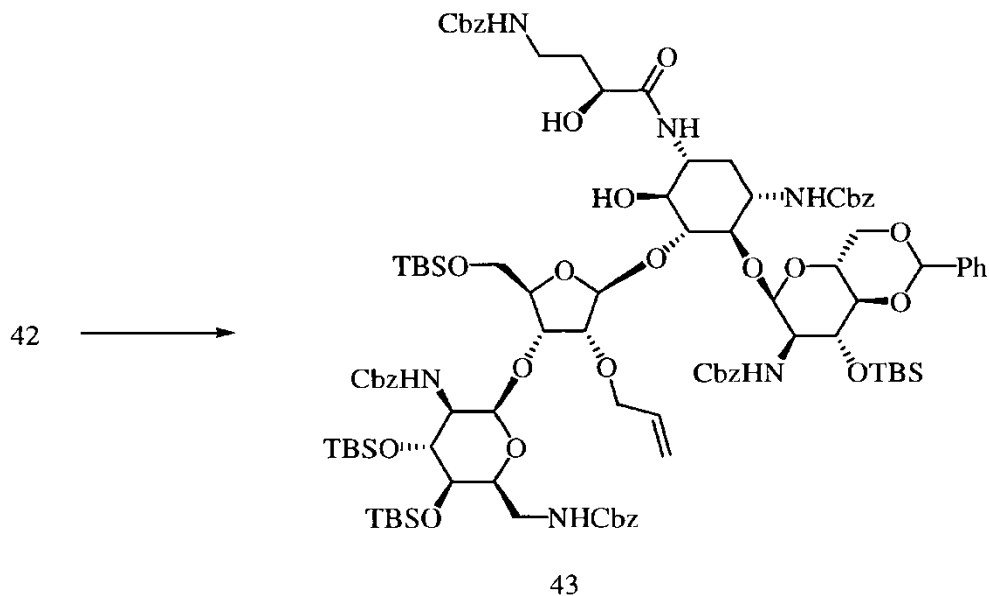
A una solución del Compuesto 40 (1,47 g, 0,783 mmol) en DMF seco (20 ml) se añadió NaH al 60 % en aceite mineral (36 mg) a 0°C con agitación continua durante 6 horas adicionales a 0°C. Unas pocas gotas de solución saturada de cloruro de amonio se extrajeron y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en columna para dar el Compuesto 41 (650 mg, 47 %) y 560 mg (38 %) del material de partida. El Compuesto 40 también se recuperó. [α]_D = + 20°(c 1, CHCl₃). ESI/MS calculado para C₉₀H₁₃₁N₅O₂₃Si₄ (M+H⁺): 1762,83; encontrado: 1763,2.

25 Ejemplo 71

2''-O-alil-4',6'-O-bencilideno-tetra-O-tert-butildimetilsilaniloxi-tetra-N-benciloxicarbonil paromomicina (42)

5 A una solución del Compuesto 41 (730 mg, 0,41 mmol) en DMF (10 ml) se añadió 1 ml de LiOH acuoso (35 mg, 0,83 mmol) con agitación continuada durante 6 horas adicionales a temperatura ambiente. Se añadieron unas pocas gotas de solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en columna para dar el Compuesto 42 (450 mg, 63 %) y también se recuperó el Compuesto 41 (264 mg, 36 %).

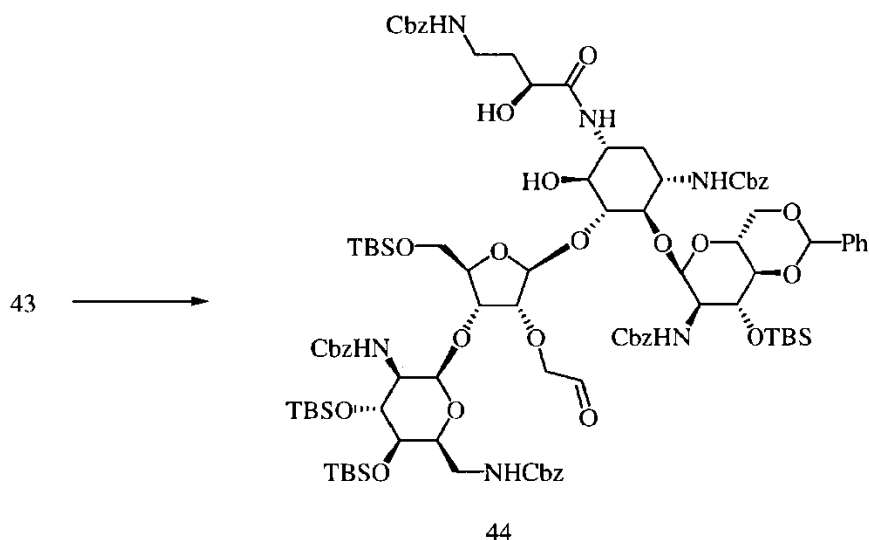
$[\alpha]_D = +3,77^\circ$ (c 0,45, CHCl_3). ESI/MS calculado para $\text{C}_{89}\text{H}_{133}\text{N}_5\text{O}_{22}\text{Si}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 1736,85; encontrado 1737,2.

10 Ejemplo 72**2''-O-alil-4',6'-O-bencilideno-tetra-O-tert-butildimetilsilaniloxi-penta-N-benciloxicarbonil-N-1-haba paromomicina (43)**

15 A una solución de ácido benciloxi 4-hidroxi aminobutírico (364 mg, 1,45 mmol) y N-hidroxi succinimida (167 mg, 1,45 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió DCC (299 mg, 1,45 mmol) con agitación continua durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción, se añadió el compuesto 42 (500 mg, 0,29 mmol) en THF seco (2 ml) y trietilamina (0,2 ml, 1,45 mmol) con agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. La evaporación del disolvente seguida de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida dio el Compuesto 43 (400 mg, 70 %).

$[\alpha]_D = +13,7^\circ$ (c 0,5, CHCl_3). ESI/MS calculado para $\text{C}_{101}\text{H}_{146}\text{N}_6\text{O}_{26}\text{Si}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 1971,94; encontrado: 1972,7.

20 Ejemplo 73**Síntesis de aldehído (44)**

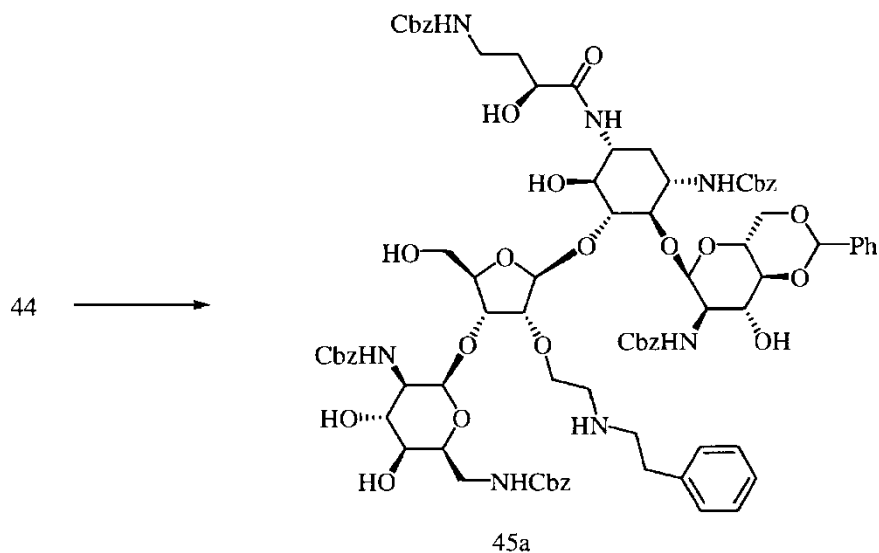


Se pasó gas ozono a través de una solución en agitación del Compuesto 43 (400 mg, 0,2 mmol) en diclorometano seco (10 ml) a -78°C durante 2 horas. El exceso de ozono se desgasificó haciendo pasar nitrógeno gaseoso durante 10 minutos, seguido de la adición de un exceso de PPh_3 (210 mg, 0,8 mmol). Esta solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el material resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 y salmuera y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La evaporación del disolvente dio el material crudo, que se purificó por cromatografía en columna para dar el Compuesto 44 (270 mg, 67 %).

$[\alpha]_{\text{D}} = +20,7^{\circ}$ (c 0,9, CHCl_3). ESI/MS calculado para $\text{C}_{100}\text{H}_{144}\text{N}_6\text{O}_{27}\text{Si}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 1973,92; encontrado: 1974,4.

10 Ejemplo 74

4',6'-O-bencilideno-penta-N-benciloxicarbonil-N-1-haba-2"-O-feniletilaminoetil paromomicina (45a)

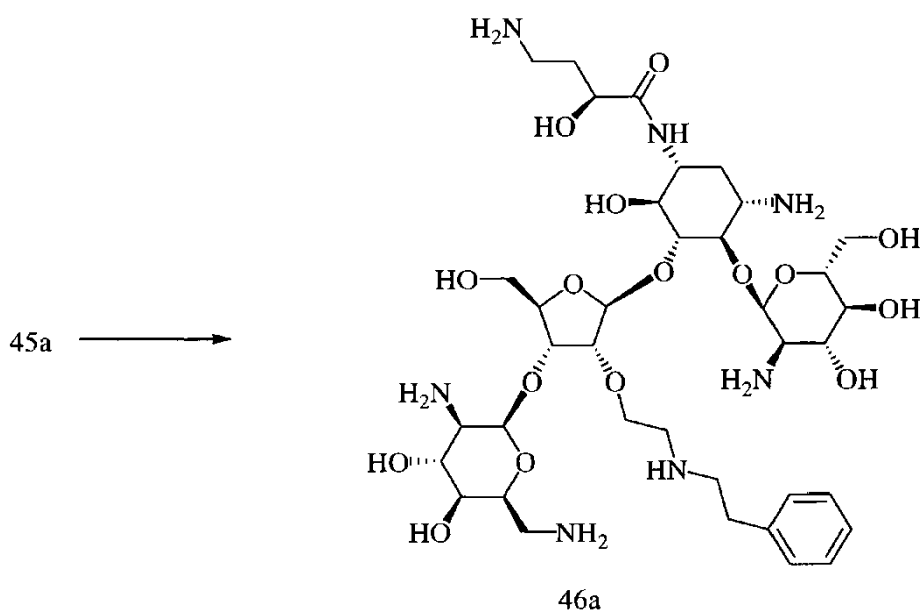


A una solución en agitación del Compuesto 44 (120 mg, 0,061 mmol) se añadió fenil etil amina (15 mg, 0,12 mmol) y una gota de AcOH con agitación durante 5 minutos. Se añadió NaBH_3CN (8 mg, 0,12 mmol) con agitación mantenida durante 12 horas adicionales a temperatura ambiente. La evaporación del disolvente dio el producto crudo (120 mg). El producto crudo se disolvió en piridina seca (1 ml), se añadió $\text{HF}\cdot\text{Py}$ (1 ml) a 0°C y la reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente dio el material crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el Compuesto 45a (60 mg, 61 %).

$[\alpha]_{\text{D}} = +10,5^{\circ}$ (c 0,2, CHCl_3). ESI/MS calculado para $\text{C}_{84}\text{H}_{99}\text{N}_7\text{O}_{26}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 1622,66; encontrado: 1623,1.

Ejemplo 75

N-1-haba-2"-O-feniletilaminoetil paromomicina (46a)

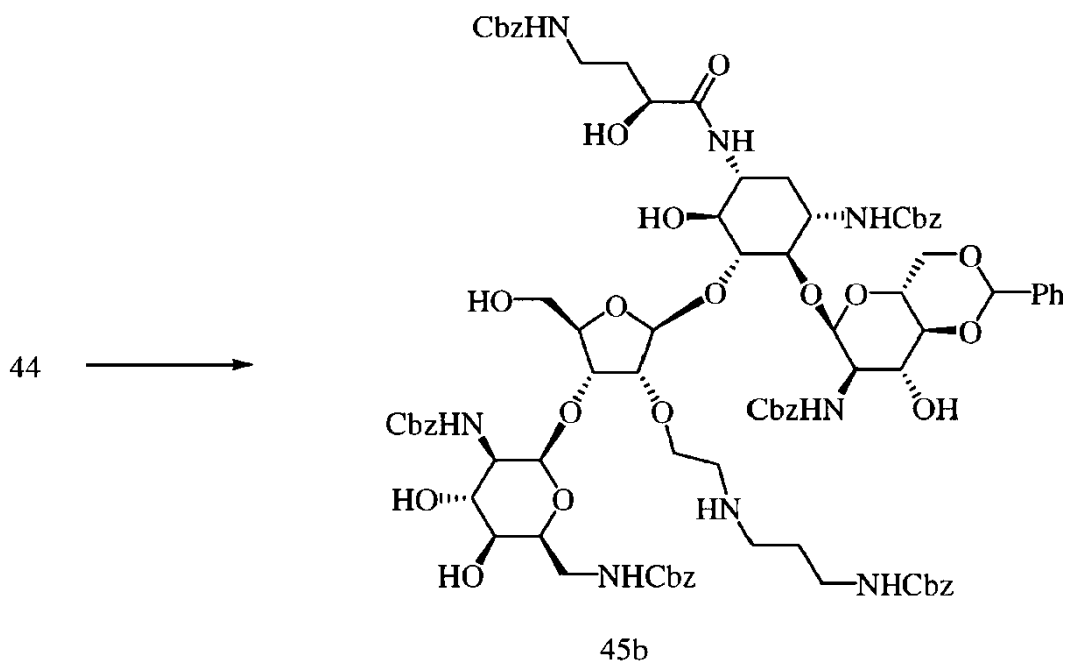


El compuesto 45a (30 mg, 0,019 mmol) en 3 ml de ácido acético y mezcla de agua (4:1) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y a 55°C durante 6 horas adicionales. A esta mezcla de reacción se añadió Pd(OH)₂ al 20 % (30 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se liofilizó para dar el Compuesto 46a (21 mg, 91 %).

[α]_D = + 48,5°(c 0,2, H₂O). ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,34-7,18 (m, 5H), 5,7 (d, J = 3,6Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,1 (s, 1H), 4,5-4,49 (m, 1H), 4,2-4,03 (m, 5H), 3,9-3,76 (m, 9H), 3,66-3,61 (m, 4H), 3,5-3,4 (m, 1H), 3,38-3,18 (m, 10H), 3,0-2,97 (m, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,1-2,0 (m, 2H), 1,61-1,58 (m, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, D₂O) δ 175,9, 136,6, 129,4, 129,1, 127,8, 108,5, 96,3, 95,0, 86,0, 81,0, 80,7, 77,7, 74,0, 73,6, 70,7, 69,8, 69,5, 69,2, 68,0, 67,6, 65,6, 60,5, 59,4, 54,2, 51,1, 49,5, 49,1, 48,8, 47,3, 40,6, 37,0, 31,9, 31,2, 30,39, HRMS calculado para C₃₇H₆₅N₇O₁₆ (M+H⁺): 864,44878; encontrado: 864,45613.

Ejemplo 76

4',6'-O-bencilideno-penta-N-benciloxycarbonil-N-1-haba-2"-O-(1,3-diamino)etil paromomicina (45b)

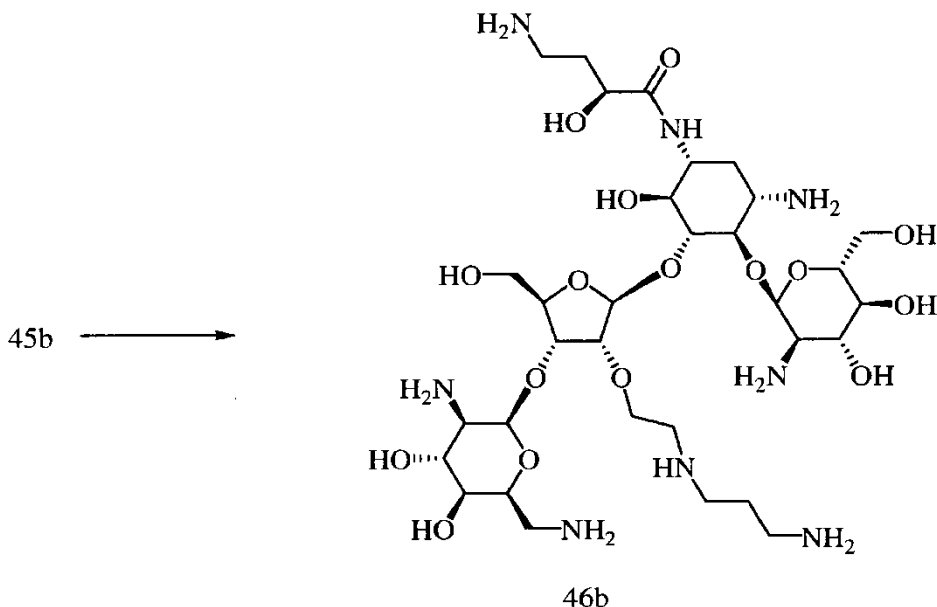


A una solución del Compuesto 44 (50 mg, 0,025 mmol) se agregó N-Cbz-(CH₂)₂CH₂NH₂ (16 mg, 0,12 mmol) seguido de una gota de AcOH con agitación durante 5 minutos. Se añadió NaBH₃CN (5 mg, 0,12 mmol) con agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. La evaporación del disolvente dio el producto crudo. El producto crudo se disolvió en piridina seca (1 ml) y se añadió HF·Py (1 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se llevó lentamente a

temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente dio el material crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el Compuesto 45b (18 mg, 42 %). $[\alpha]_D = +15,5^\circ$ (c 0,4, CHCl_3). ESI/MS calculado para $\text{C}_{87}\text{H}_{104}\text{N}_8\text{O}_{28}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 1709,70; encontrado: 1710,0,

5 Ejemplo 77

N-1-haba-2"-O-(1,3-diamino)etil paromomicina (46b)

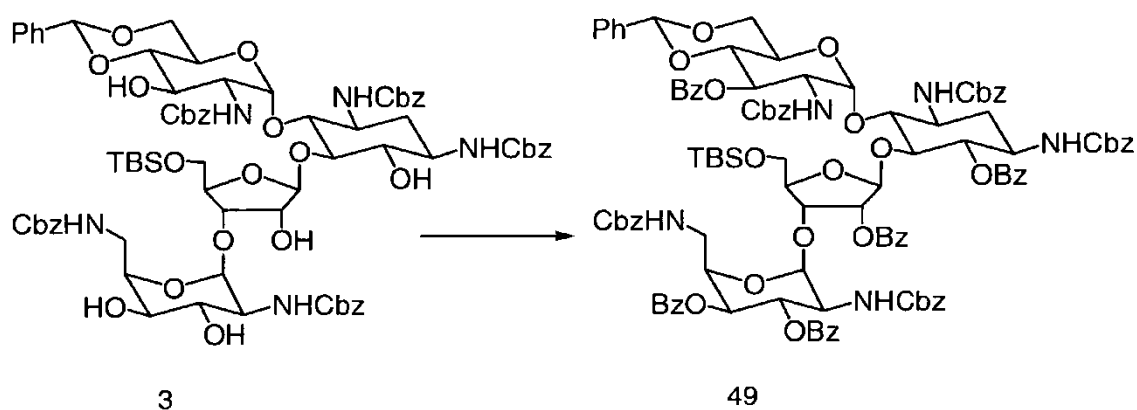


El compuesto 45b (18 mg, 0,011 mmol) en 1 ml de mezcla de ácido acético y agua (4:1) se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, seguido de 6 horas adicionales a 55°C . Se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20 % (18 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) con agitación durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de celite y se liofilizó para dar el Compuesto 46b (14 mg, cuantitativo).

$[\alpha]_D = +30^\circ$ (c 0,7, H_2O). ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 5,7 (s, 1H), 5,4 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,55-4,5 (m, 1H), 4,25-4,01 (m, 6H), 3,9-3,19 (m, 20H), 3,06-2,9 (m, 6H), 2,1-1,55 (m, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, D_2O) δ 175,2, 107,7, 95,6, 94,2, 85,1, 81,3, 80,3, 79,8, 76,9, 73,3, 72,9, 70,0, 69,1, 68,7, 68,4, 67,2, 66,8, 59,8, 58,7, 53,4, 50,4, 48,7, 48,3, 46,9, 44,2, 42,0, 39,9, 36,3, 36,1, 30,4, 29,5, 23,1; HRMS calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{64}\text{N}_8\text{O}_{16}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 817,44403; encontrado: 817,45229.

Ejemplo 78

Síntesis de paromomicina protegida ortogonalmente (49)



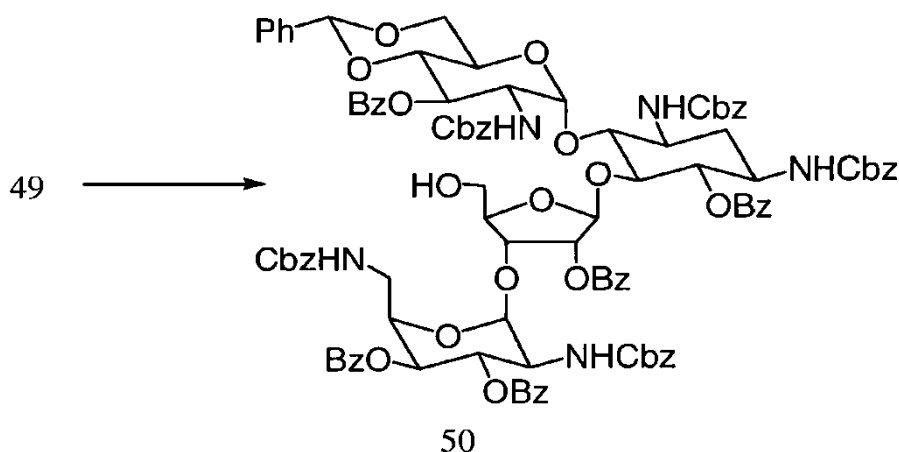
Una solución que contenía el Compuesto 3 (540 mg, 0,362 mmol) y *N,N*-dimetilamino piridina (176 mg, 1,44 mmol) en piridina seca (20 ml) se trató con cloruro de benzoilo (0,85 ml, 7,25 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y a 70°C durante 24 horas adicionales, en lo que se mostró que la reacción se había completado (tlc) con la formación de dos productos con una relación de 3:1. Se añadió agua (1 ml) y, después de dejar reposar durante 10 minutos, se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se disolvió en

EtOAc/H₂O, la capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (EtOAc/hexano 2:3) para producir el Compuesto 49 (510 mg, 70 %).

5 $[\alpha]_D + 37,91^{\circ}$ (c 1,15, CHCl₃); R_f 0,43 (1:1 EtOAc/hexano); MS FAB calculada para C₁₁₁H₁₁₃N₅O₂₉Si (M+H⁺) 2008,73, encontrada 2008,7. El producto con un 3'-OH libre se aisló de la columna con un rendimiento del 25 % (173 mg); $[\alpha]_D + 31,83^{\circ}$ (c 1,2, CHCl₃); R_f 0,29 (1:1 EtOAc/hexano); FAB MS calculada para C₁₀₄H₁₀₉N₅O₂₇ (M+H⁺) 1904,64, encontrada 1904,6.

Ejemplo 79

Desbloqueo selectivo de la posición 5" (50)



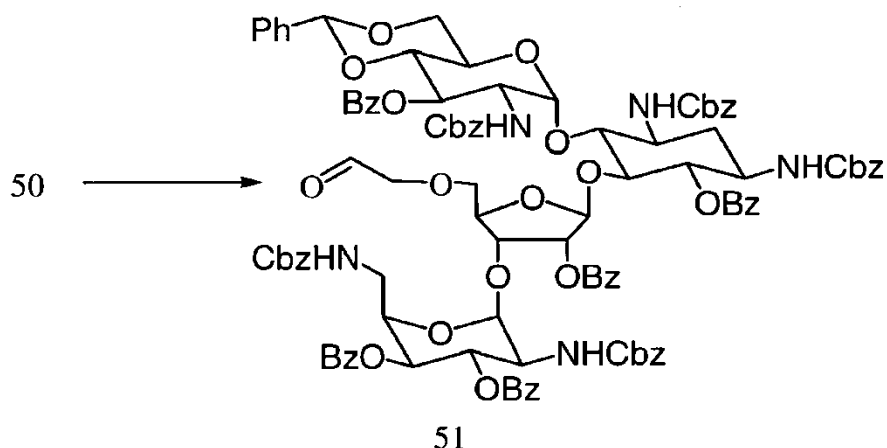
Una solución del Compuesto 49 (420 mg, 0,209 mmol) en THF seco se trató con AcOH (119,6 uL, 2,09 mmol) y TBAF sucesivamente a 0°C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 24 horas, en las que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc/H₂O, la capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (EtOAc/hexano 2:3) para producir el Compuesto 50 (202 mg, 51 %).

15 $[\alpha]_D + 25,16^{\circ}$ (c 0,93, CHCl₃); R_f 0,47 (3:2 EtOAc/hexano); LCMS calculado para C₁₀₅H₉₉N₅O₂₉ (M+H⁺) 1894,93, encontrado 1895,0. El producto con 5"-OH y uno más libre de OH se aisló de la columna con un rendimiento del 33 % (125 mg); R_f 0,27 (3:2 EtOAc/hexano).

20

Ejemplo 80

Síntesis de los análogos de 5"-O-alkil paromomicina (51)



El compuesto 50 (120 mg, 0,063 mmol) se destiló conjuntamente con tolueno dos veces y se disolvió en THF seco (3 ml) en un matraz cubierto con papel de aluminio. Se añadió yoduro de alilo (58,2 μl, 0,63 mmol) a 0°C seguido de la adición gota a gota de una solución de KHMDS 0,5 M en tolueno (152 μl, 0,076 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente mediante un control cuidadoso por TLC. La mezcla de reacción se inactivó con una

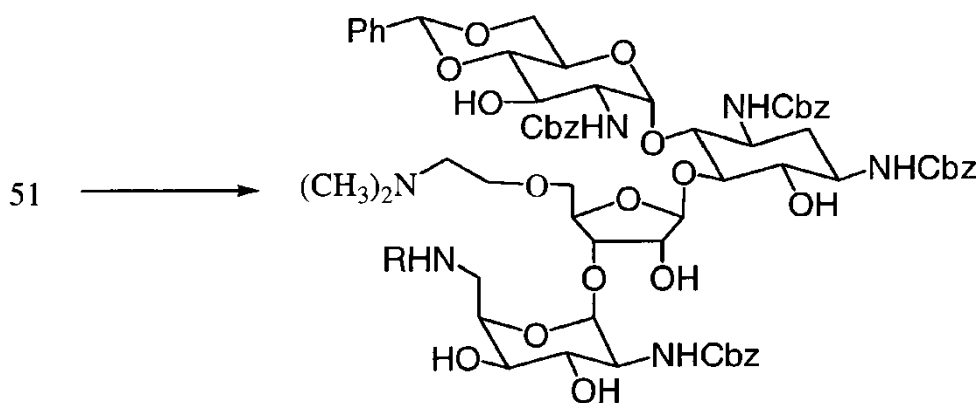
solución acuosa de NH_4Cl (saturado, 0,1 ml) y el disolvente se evaporó hasta sequedad a vacío. El producto crudo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y el producto resultante se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (1:2 EtOAc/hexano) para dar el éter alílico (71 mg, 58 %).

5 $[\alpha]_D + 39,64^0$ (c 0,84, CHCl_3); R_f 0,62 (1:1 EtOAc/hexano); LCMS calculado para $\text{C}_{108}\text{H}_{103}\text{N}_5\text{O}_{29}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 1936,54, encontrado 1936,6.

El éter alílico (100 mg, 0,0517 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se enfrió a -78°C y se burbujeó ozono durante 2 horas, después de lo cual se burbujeó argón. La mezcla se trató con PPh_3 (40,64 mg, 0,299 mmol), se calentó a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó al vacío y el aldehído crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (2:3 EtOAc/hexano) para dar el aldehído. Compuesto 51 (60 mg, 60 %); R_f 0,38 (1:1 EtOAc/hexano).

10 Ejemplo 81

Síntesis de los análogos de 5"-O-alkil paromomicina (52 y 53)



52, R = Cbz
53, R = CO_2CH_3

15 A una mezcla del Compuesto 51 (30 mg, 0,0155 mmol) y N,N-dimetilamina (2,0 M en THF, 80 μL , 0,155 mmol) en MeOH seco (3 ml) se añadió AcOH (3-4 gotas) seguido de NaBH_3CN (1,0 M en THF, 0,15 ml, 0,155 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que desapareció el Compuesto 51. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con una solución de NaHCO_3 (saturado, 2 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (48:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) para proporcionar el derivado 5''-(2-dimetilamino)etoxi completamente protegido (26 mg, 85 %).

20 $[\alpha]_D + 21,97^0$ (c 1,57, CHCl_3); R_f 0,67 (1:19 MeOH/ CH_2Cl_2); LCMS calculado para $\text{C}_{109}\text{H}_{108}\text{N}_6\text{O}_{29}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 1966,05, encontrado 1966,4.

25 Se trató una solución del derivado 5''-(2-dimetilamino)etoxi completamente protegido (20 mg, 0,0102 mmol) en MeOH seco (2 ml) con una cantidad catalítica de NaOMe en MeOH seco (1 ml, pH 8-9) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas hasta completar la reacción. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de hielo seco, y el disolvente se evaporó hasta sequedad al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea de gel de sílice (1:19 MeOH/ CH_2Cl_2) para dar el Compuesto 52 (8,8 mg, 60 %).

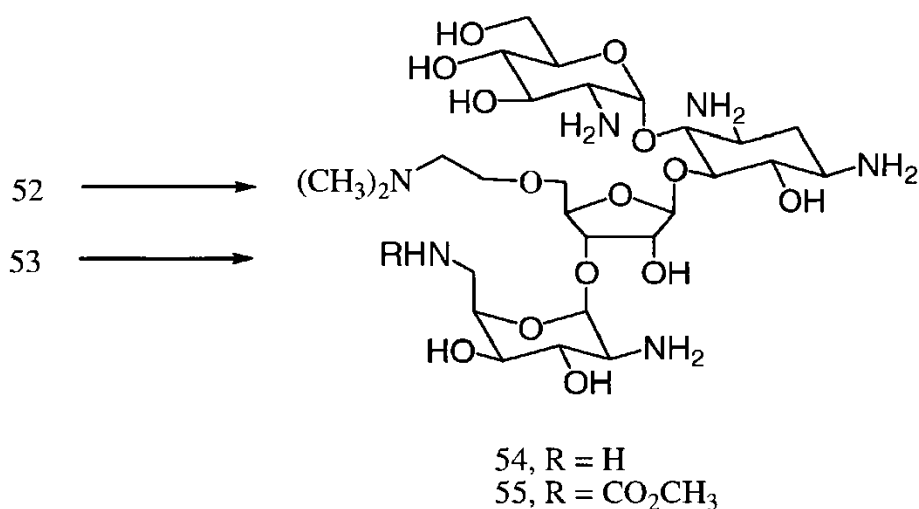
$[\alpha]_D + 18,54^0$ (c 0,44, MeOH); R_f 0,32 (1:19 MeOH/ CH_2Cl_2); LCMS calculado para $\text{C}_{74}\text{H}_{88}\text{N}_6\text{O}_{24}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 1445,59, encontrado 1445,9.

30 El producto con 6"-N metilcarbamato, Compuesto 53, se aisló por cromatografía en columna con un rendimiento del 20 % (3 mg).

$[\alpha]_D + 15,6^0$ (c 0,3, MeOH); R_f 0,32 (1:19 MeOH/ CH_2Cl_2); LCMS calculado para $\text{C}_{74}\text{H}_{88}\text{N}_6\text{O}_{24}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 1368,23, encontrado 1369,3.

Ejemplo 82

Síntesis de 5''-O-(2-N,N-dimetilamino etil) paromomicina (54), (55)



El compuesto 52 (6 mg, 0,0041 mmol) se disolvió en AcOH-H₂O (4:1, 2 ml) y se calentó a 60°C durante 2 horas hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se disolvió en MeOH-H₂O (1:1, 2 ml). Se añadió hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno (balón de hidrógeno). La mezcla se filtró a través de una capa de Celite, se concentró al vacío y el residuo se disolvió en AcOH-H₂O (2:1, 0,5 ml) y se liofilizó para proporcionar el Compuesto 54 (4,1 mg, cuantitativo) como un sólido blanco.

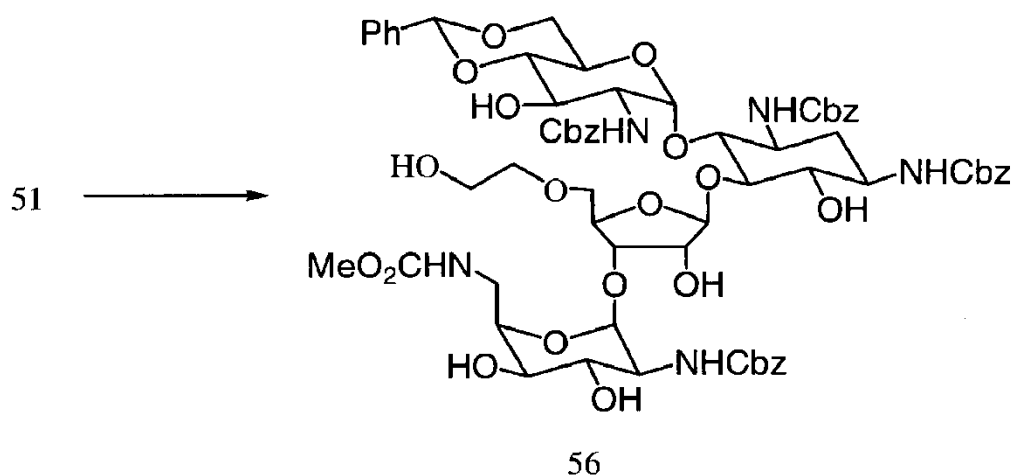
[α]_D + 33,07° (c 0,26, H₂O); ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 5,34 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,0 (s, 1H), 4,33-4,12 (m, 4H), 4,11-4,0 (m, 1H), 3,94-3,83 (m, 1H), 3,75-3,63 (m, 5H), 3,61-3,58 (m, 4H), 3,50-3,21 (m, 8H), 3,13-2,93 (m, 3H), 2,78 (s, 6H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,82 (s, 15H), 1,44-1,37 (m, 1H); LCMS calculado para C₂₇H₅₄N₆O₁₄ (M+H⁺) 687,37, encontrado 687,6.

El Compuesto 53 también se hidrogenolizó siguiendo el procedimiento anterior y se liofilizó para dar el Compuesto 55 (2,3 mg, cuantitativo).

¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 5,36 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,0 (s, 1H), 4,35-4,14 (m, 4H), 4,10-4,0 (m, 1H), 3,96-3,85 (m, 1H), 3,78-3,64 (m, 5H), 3,62-3,59 (m, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,51-3,22 (m, 8H), 3,15-2,96 (m, 3H), 2,78 (s, 6H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,82 (s, 15H), 1,45-1,38 (m, 1H); LCMS calculado para C₂₉H₅₆N₆O₁₆ (M+H⁺) 745,38, encontrado 745,6.

Ejemplo 83

Síntesis del 5''-(2-hidroxi)etoxi-6'''-MeO₂CHN intermedio (56)



Una mezcla del Compuesto 51 (20 mg, 0,0103 mmol) en MeOH seco (3 ml) se trató con NaBH₃CN (1,0 M en THF, 41,3 μl, 0,0413 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta la desaparición del aldehído. El disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con una solución de NaHCO₃ (saturado, 2 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación de los

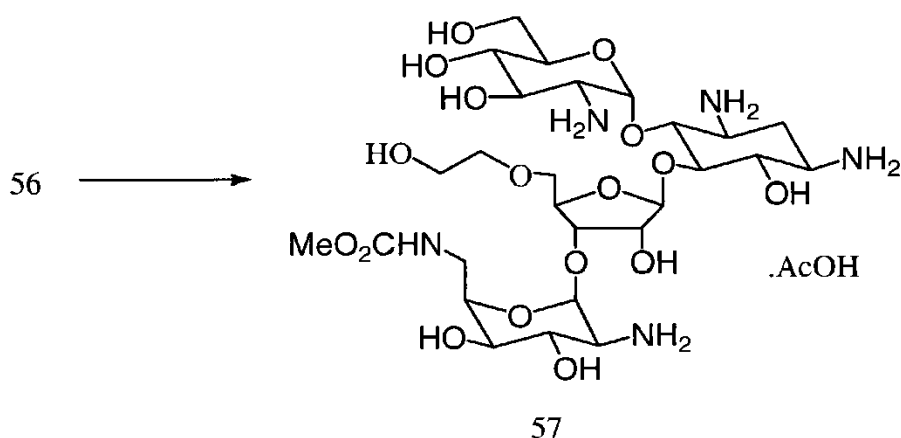
disolventes, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (48:1 CH₂Cl₂/MeOH) para dar el derivado 5''-(2-hidroxi)etoxi como un sólido blanco (16 mg, 80 %).

[α]_D + 19,8° (c 0,8, CHCl₃); R_f 0,30 (1:1 EtOAc/hex); LCMS calculado para C₁₀₇H₁₀₃N₅O₃₀ (M+H⁺) 1939,1, encontrado 1939,2.

- 5 Una solución de 5''-(2-hidroxi)etoxi derivado anterior (16 mg, 0,0082 mmol) en MeOH seco (2 ml) se trató con una cantidad catalítica de NaOMe en MeOH seco (1 ml, pH 8-9) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas hasta completar la reacción. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de hielo seco y el disolvente se evaporó hasta sequedad al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea de gel de sílice (1:19 MeOH/CH₂Cl₂) para dar el Compuesto 56 (8 mg, 72 %) como un producto principal.
- 10 [α]_D + 22,0° (c 0,4, MeOH); R_f 0,42 (1:19 MeOH/CH₂Cl₂); LCMS calculado para C₇₄H₈₈N₆O₂₄ (M+Na⁺) 1364,30, encontrado 1364,5.

Ejemplo 84

5''-O-(2-hidroxi)etil-6'''-N-metoxicarbonil paromomicina (57)

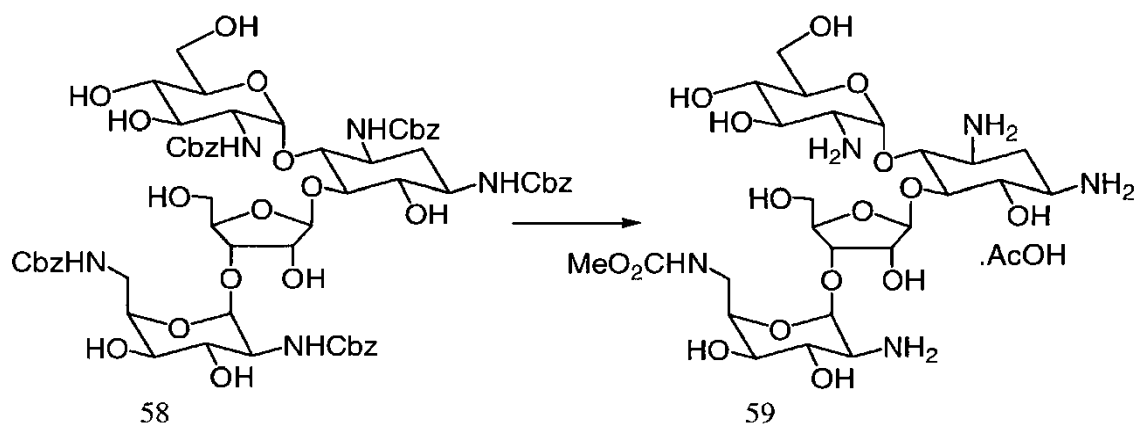


- 15 El compuesto 56 (6 mg, 0,0043 mmol) se disolvió en AcOH-H₂O (4:1, 2 ml) y se calentó a 60°C durante 2 horas hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se disolvió en MeOH-H₂O (1:1, 2 ml), seguido de la adición de hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono con agitación bajo una atmósfera de hidrógeno (balón de hidrógeno). La mezcla se filtró a través de una capa de Celite, se concentró al vacío y el residuo se disolvió en AcOH-H₂O (2:1, 0,5 ml) y se liofilizó para dar el Compuesto 57 (4,1 mg, cuantitativo) como un sólido blanco.
- 20

[α]_D + 36,10° (c 0,20, H₂O); ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 5,39 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,30-4,10 (m, 3H), 4,0-3,93 (m, 2H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,79-3,55 (m, 12H), 3,51 (s, 3H), 3,40-3,10 (m, 5H), 3,05-2,82 (m, 3H), 2,0-1,95 (m, 1H), 1,74 (s, 12H), 1,35-1,25 (m, 1H); LCMS calculado para C₂₇H₅₁N₅O₁₇ (M+H⁺) 718,33, encontrado 718,5.

Ejemplo 85

- 25 6'''-N-metoxicarbonil paromomicina (59)

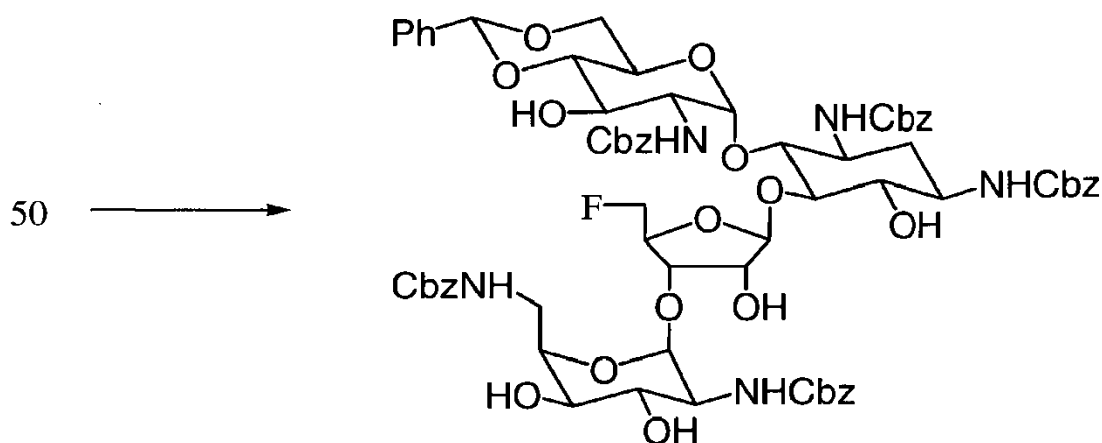


Siguiendo los procedimientos de los ejemplos anteriores para el Compuesto 57, se preparó paromomicina con 6'''-N-metilcarbamato, Compuesto 59, para comparación a partir del Compuesto 58. El Compuesto 58 se obtuvo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, en donde se aisló el Compuesto 58 antes de la adición de benzaldehído.

5 ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 5,56 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 4,13-4,0 (m, 2H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,80-3,55 (m, 11H), 3,52 (s, 3H), 3,40-3,36 (m, 3H), 3,25-3,17 (m, 2H), 3,15-2,95 (m, 1H), 2,20-2,15 (m, 1H), 1,75 (s, 12H), 1,54-1,43 (m, 1H); LCMS calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_{16}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 674,30, encontrado 674,5. ^{13}C RMN (125 MHz, D_2O) δ 181,7, 159,7, 110,0, 96,5, 96,2, 85,0, 81,9, 80,2, 76,2, 73,9, 73,7, 73,3, 73,2, 69,0, 69,5, 68,1, 66,6, 60,7, 60,5, 54,3, 52,9, 51,4, 50,4, 49,3, 41,0, 30,6, 23,5.

Ejemplo 86

10 Análogo de paromomicina parcialmente protegido, sustituido en 5'' (60)



60

15 El Compuesto 50 (44 mg, 0,0232 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 seco (3 ml) y se enfrió a -78°C . Se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST, 3,4 μl , 0,0255 mmol) a -78°C , y se dejó que la mezcla de reacción llegara lentamente a la temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con unas gotas de agua a 0°C y se diluyó con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (EtOAc/hexano 2:3) para dar el derivado fluoro-desoxi 5'' (22 mg, 50 %).

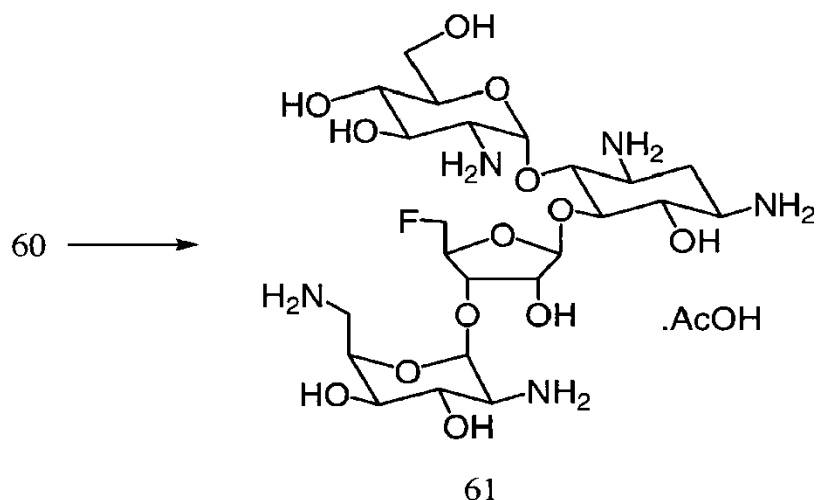
$[\alpha]_{\text{D}} + 37,37^0$ (c 0,8, CHCl_3); R_f 0,54 (1:1 EtOAc/hexano); ^{19}F RMN (400 MHz, CDCl_3) Φ 237,4-237,6 (m, F-5); LCMS calculado para $\text{C}_{105}\text{H}_{98}\text{FN}_5\text{O}_{28}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 1896,64, encontrado 1896,8.

20 A una solución del derivado fluoro 5''-desoxi (18 mg, 0,0095 mmol) en MeOH seco (2 ml) se trató con una cantidad catalítica de NaOMe en MeOH seco (1 ml, pH 8-9) y se agitó para completar la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de hielo seco y el disolvente se evaporó hasta sequedad al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (1:19 MeOH/ CH_2Cl_2) para dar el Compuesto 60 (12 mg, 92 %).

25 $[\alpha]_{\text{D}} + 18,0^0$ (c 0,6, MeOH); R_f 0,47 (1:19 MeOH/ CH_2Cl_2); LCMS calculado para $\text{C}_{70}\text{H}_{78}\text{FN}_5\text{O}_{23}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 1376,51, encontrado 1377,0.

Ejemplo 87

5''-desoxi-5''-fluoro paromomicina (61)



El compuesto 60 (12 mg, 0,0087 mmol) se disolvió en AcOH-H₂O (4:1, 3 ml) y se calentó a 60°C durante 2 horas hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el material crudo se usó en la siguiente etapa para la hidrogenolisis sin purificación adicional.

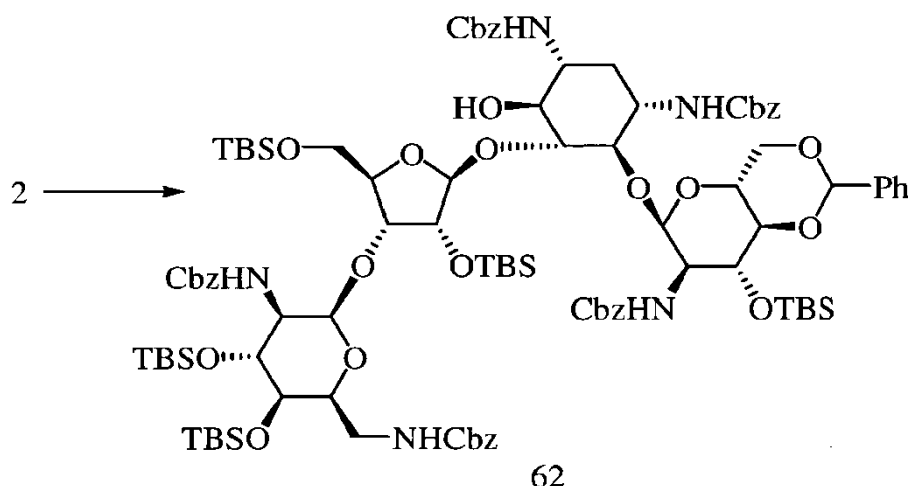
5 LCMS calculado para C₆₃H₇₄FN₅O₂₃ (M+H⁺) 1288,48, encontrado 1288,6.

A una solución del material crudo anterior en MeOH-H₂O (1:1, 2 ml) se añadió hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno (balón de hidrógeno). La mezcla se filtró a través de una capa de Celite, se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOH-H₂O (2:1, 0,5 ml) y se liofilizó para dar el Compuesto 61 (2,6 mg, 68 %) como un sólido blanco.

10 $[\alpha]_D^{25} + 33,07^{\circ}$ (c 0,26, H₂O); ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 5,57 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,54-4,42 (m, 2H), 4,30-4,21 (m, 4H), 4,21-4,17 (m, 2H), 4,07-3,91 (m, 2H), 3,82-3,61 (m, 5H), 3,6-3,54 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 2H), 3,38-3,16 (m, 4H), 2,38-2,22 (m, 1H), 1,82 (s, 15H), 1,70-1,60 (m, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, D₂O) δ 182,1, 111,1, 96,8, 96,3, 85,6, 81,7, 80,4, 75,2, 74,2, 73,9, 73,6, 73,4, 71,0, 70,3, 69,9, 68,5, 68,0, 61,0, 54,7, 51,5, 50,8, 49,7, 41,0, 30,9, 23,9; LCMS calculado para C₂₃H₄₄FN₅O₁₃ (M+H⁺) 618,29, encontrado 618,4.

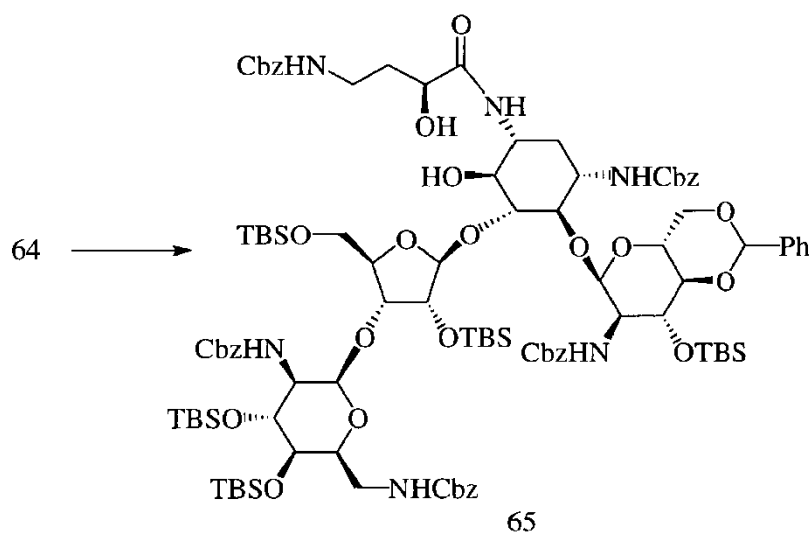
15 Ejemplo 88

4',6'-O-benciliden-penta-O-tert-butildimetilsilaniloxi-penta-N-benciloxycarbonil paromomicina (62)



20 A una solución en agitación del Compuesto 2 (1,35 g, 0,98 mmol) en diclorometano seco (20 ml) se añadió 2,4,6-colidina (1,07 g, 8,82 mmol) y TBDMSOTf (1,811 g, 6,86 mmol) a 0°C. Luego, la mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Se agregaron pocas gotas de agua para anular el exceso de TBDMSOTf y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto crudo correspondiente se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice para dar el Compuesto 62 (1,048 g, 55 %).

$[\alpha]_D^{25} = + 16^{\circ}$ (c 0,6, CHCl₃). ESI/MS calculado para C₁₀₀H₁₄₉N₅O₂₄Si₅ (M+H⁺) 1944,94; encontrado 1946.

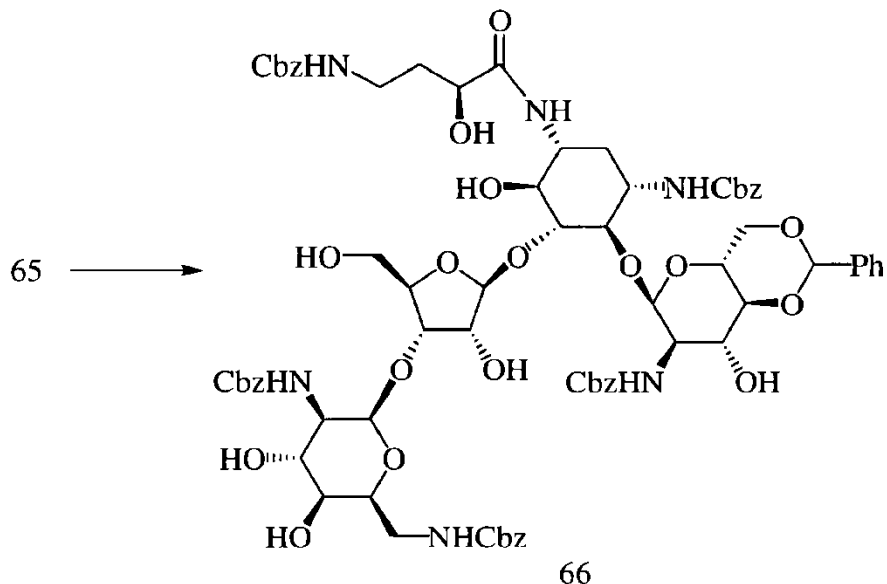


- 5 A una solución en agitación de benciloxi 4-hidroxi aminobutírico (27 mg, 0,11 mmol) y N-hidroxi succinimida (12 mg, 0,11 mmol) en THF seco (2 ml) se añadió DCC (22 mg, 0,11 mmol) con agitación continua durante 1 hora a temperatura ambiente. A esta mezcla, se añadió el Compuesto 64 (95 mg, 0,053 mmol) en THF seco (2 ml) y trietilamina (15 μ l, 0,11 mmol) y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La evaporación del disolvente seguida de la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice dio el Compuesto 65 (80 mg, 74 %).

$[\alpha]_D = + 19^\circ$ (c 0,4, CHCl_3).

Ejemplo 92

- 10 **4',6'-O-benciliden-tetra-N-benciloxicarbonil-N-1-haba paromomicina (66)**

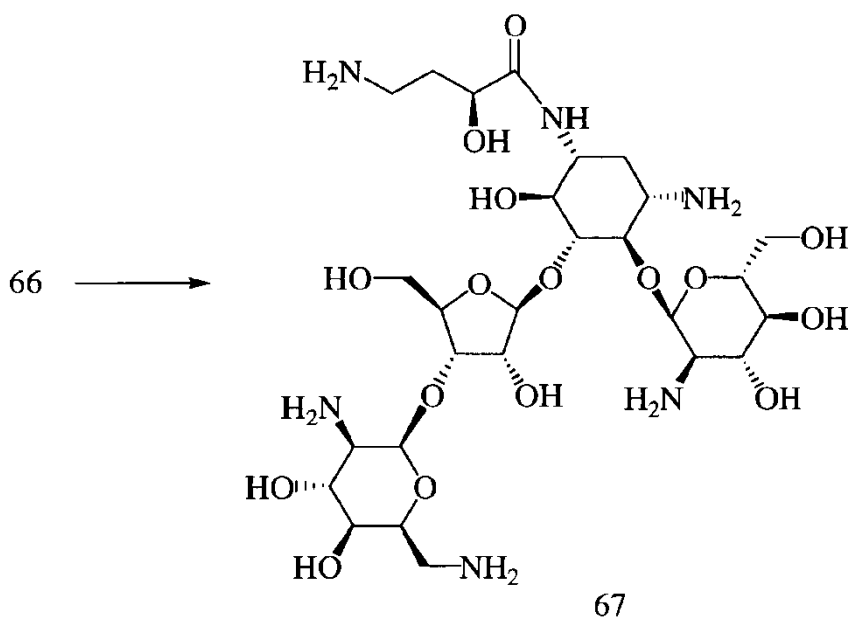


- 15 El compuesto 65 (90 mg, 0,044 mmol) se disolvió en piridina seca (2 ml), se añadió $\text{HF}\cdot\text{Py}$ (2 ml) a 0°C y la reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente dio el material crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el Compuesto 66 (50 mg, 77 %).

$[\alpha]_D = + 20^\circ$ (c 0,6, CHCl_3). ESI/MS calculado para $\text{C}_{74}\text{H}_{86}\text{N}_6\text{O}_{26}$ ($\text{M}+\text{H}^+$); 1475,56; encontrado 1475,7.

Ejemplo 93

N-1-haba paromomicina (67)

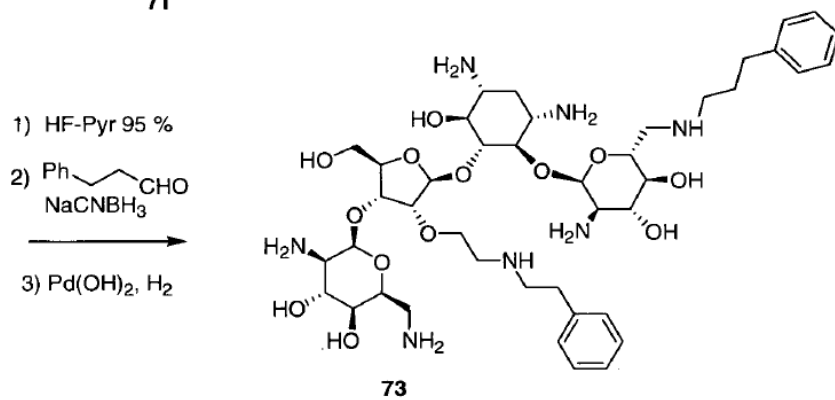
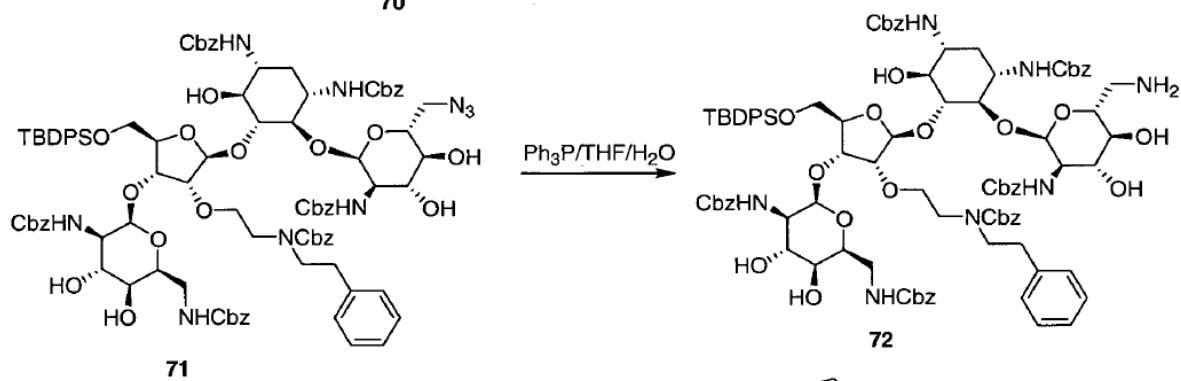
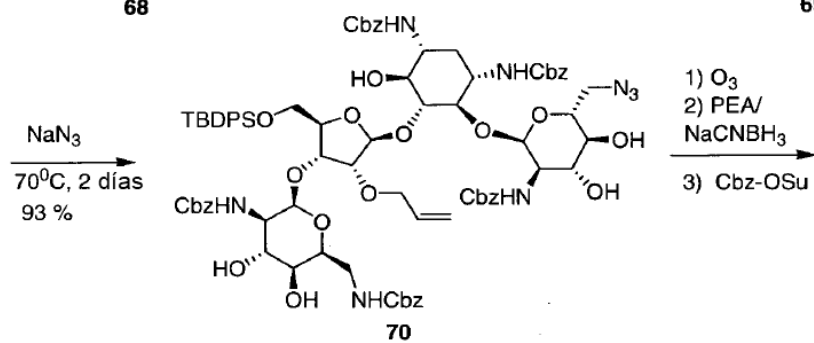
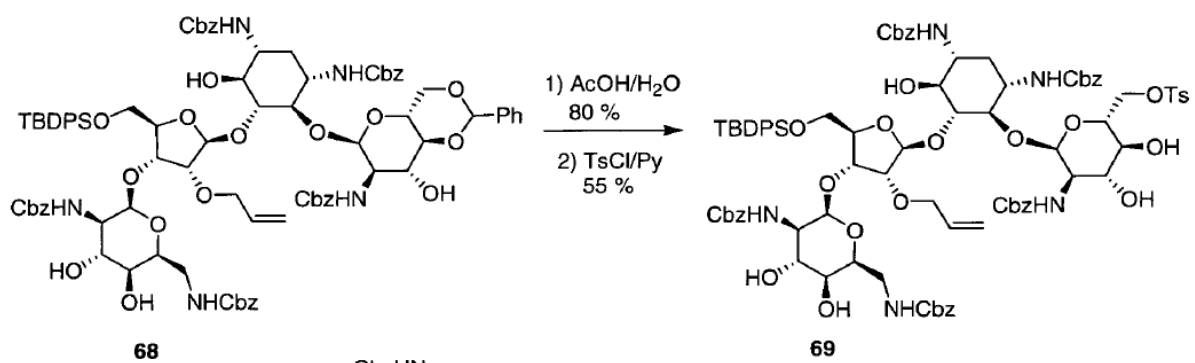


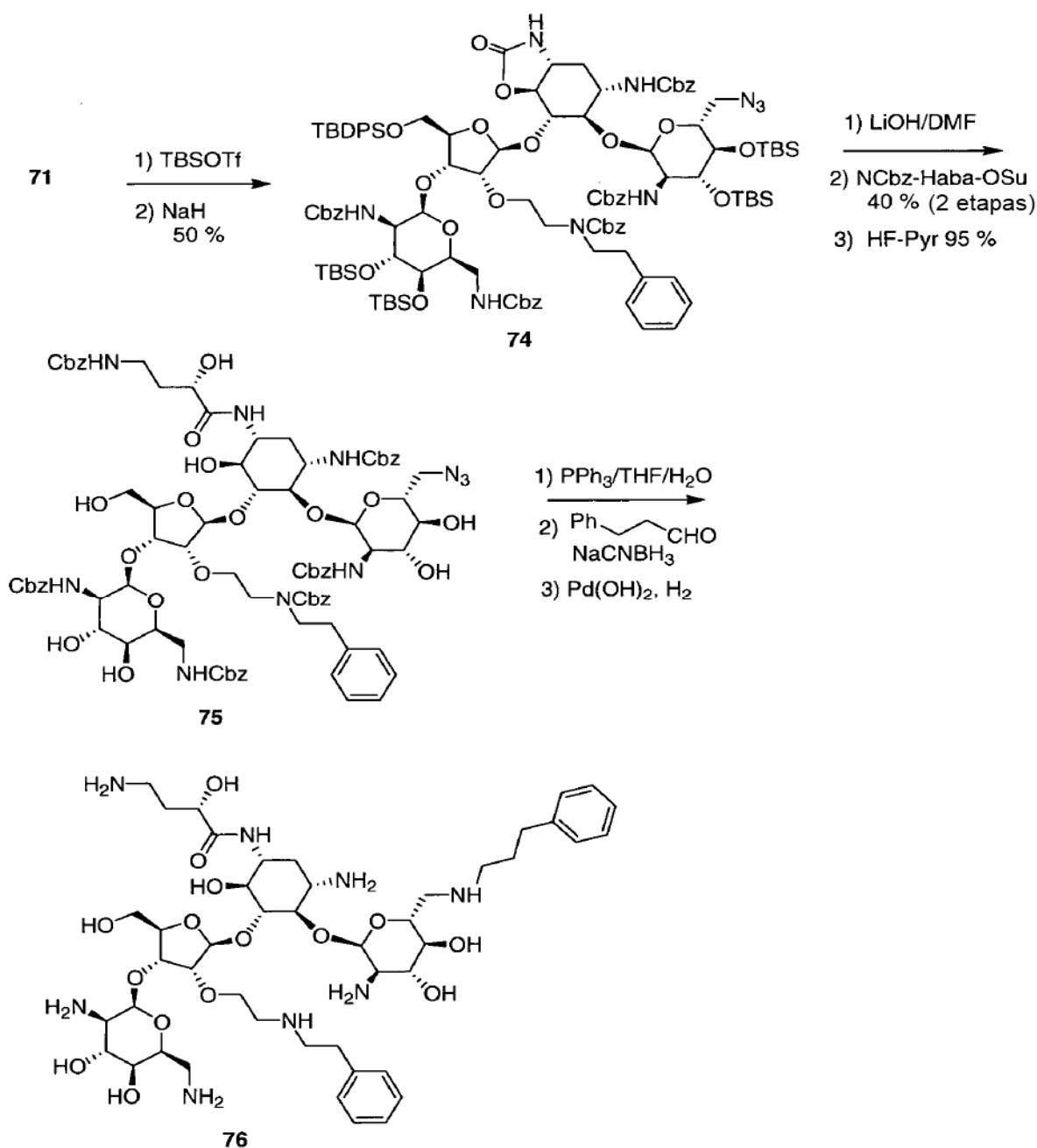
5 El compuesto 66 (29 mg, 0,019 mmol) se agitó en 4 ml de mezcla de ácido acético/agua (4:1) a temperatura ambiente durante 12 horas y luego durante 6 horas más a 55°C. A esta mezcla de reacción se añadió Pd(OH)₂ al 20 % (29 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) con agitación durante 3 horas. La mezcla se filtró sobre celite y se liofilizó para dar el Compuesto 67 (20 mg, 99 %).

[α]_D = + 14,5° (c 0,2, H₂O). ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 5,84 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,61 (bs, 1H), 4,49-3,4 (m, 24H), 2,26-2,11 (m, 2H), 1,8-1,7 (m, 2H); HRMS calculado para C₂₇H₅₂N₆O₁₆ (M+H⁺): 717,34398; encontrado: 717,35175.

Ejemplo 94

10 **Síntesis de los análogos de la paromomicina de las cadenas laterales 2''-O y 6'-N**

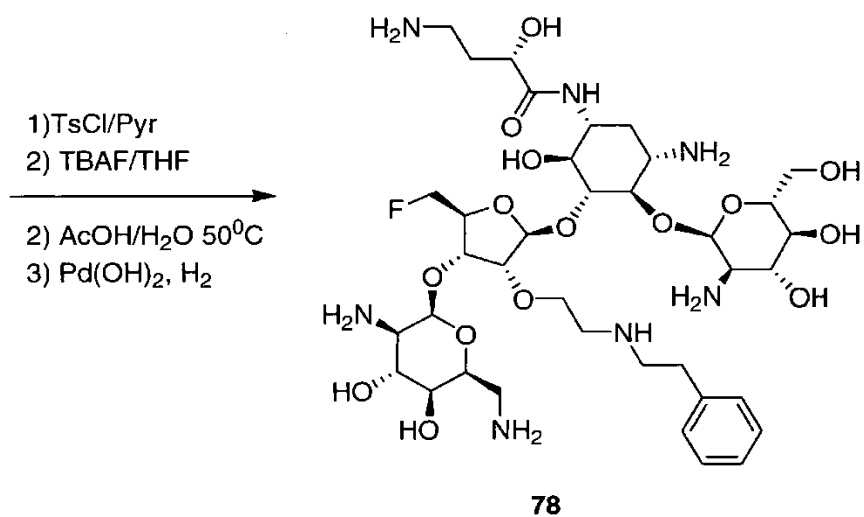
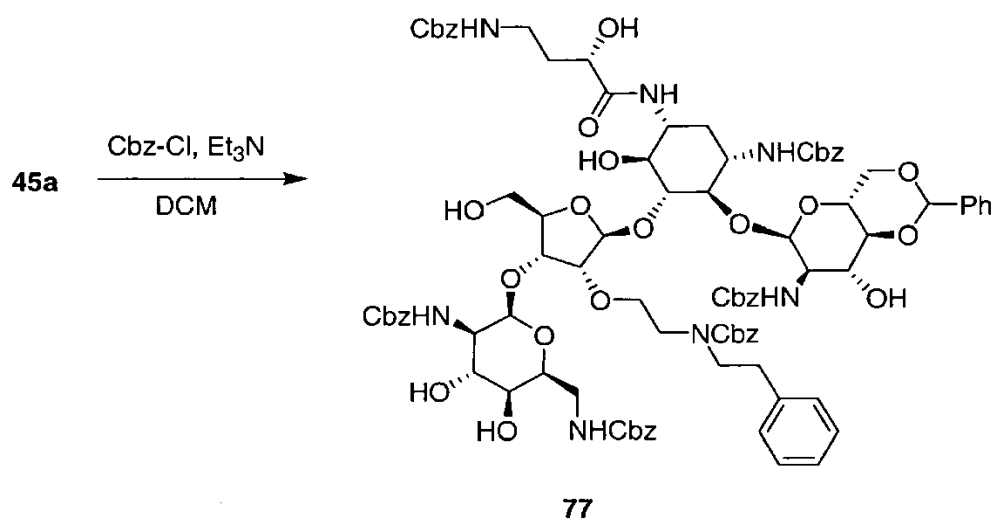


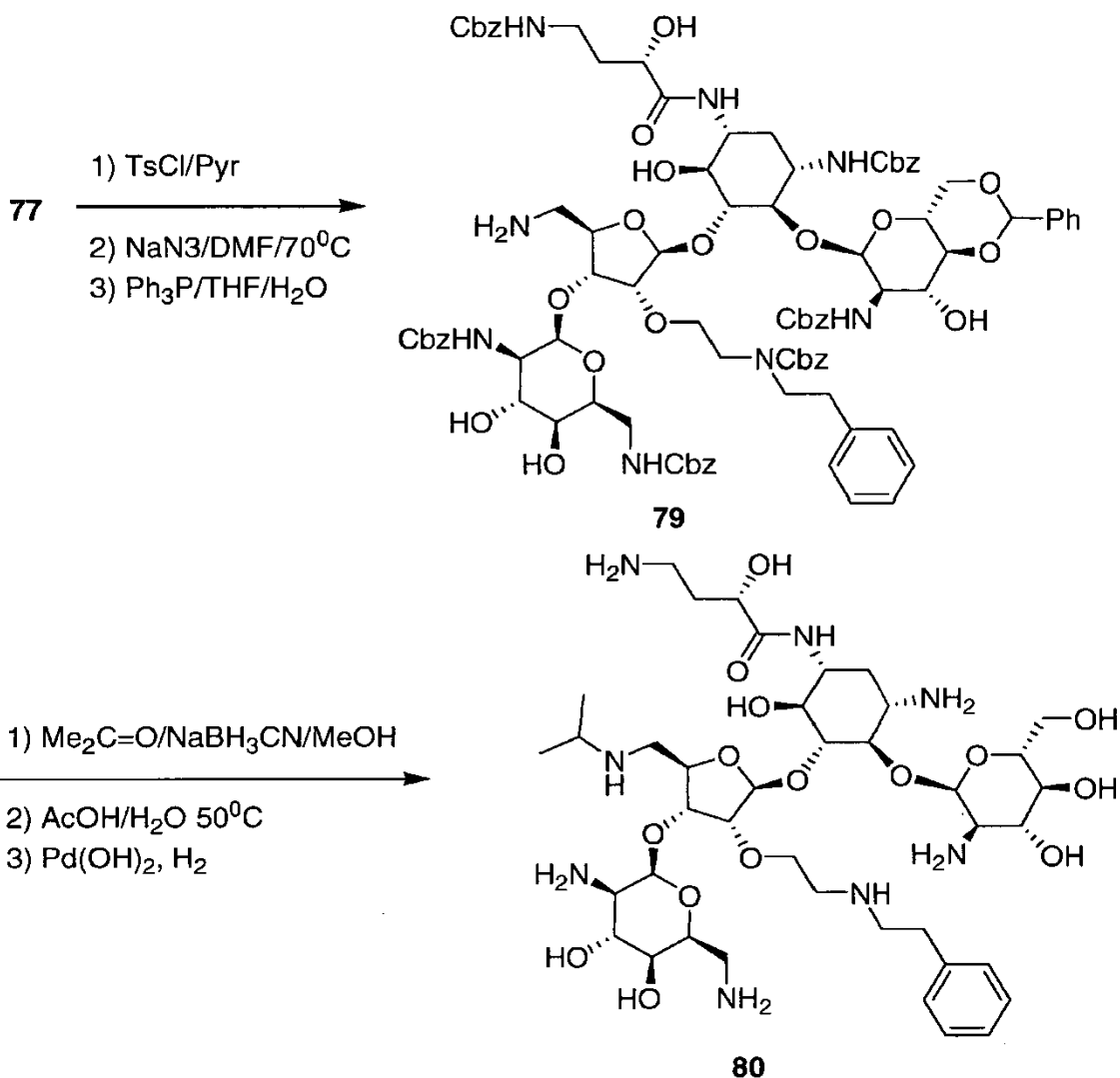


Comenzando con el Compuesto 68 (la versión protegida con TBDPS del Compuesto 4 preparada de acuerdo con los Ejemplos 2-3 utilizando TBDPS-OTf en lugar de TBDMS-OTf), análogos de paromomicina modificados con 2"-O- y 6'-N-(2"-O -feniletilaminoetil-6'-fenilpropil neomicina y 76 (N-1-haba-2"-O-feniletilaminoetil-6'-N-fenilpropil-neomicina) se prepararon con y sin el grupo 1-HABA. Los análogos 3'-4' didesoxi (en el anillo I) se preparan por medios similares a partir del Compuesto 31 en el Ejemplo 61. Los procedimientos sintéticos ilustrados en este ejemplo y en combinación con otros ejemplos, particularmente los Ejemplos 1-44, permiten la preparación de una pluralidad de diversos análogos de paromomicina di- y trisustituidos. Numerosas modificaciones conocidas en la técnica química son compatibles con los procedimientos sintéticos descritos aquí para permitir análogos de paromomicina aún más diversos.

Ejemplo 95

Síntesis de análogos de paromomicina sustituidos en las posiciones 1, 2" y 5"

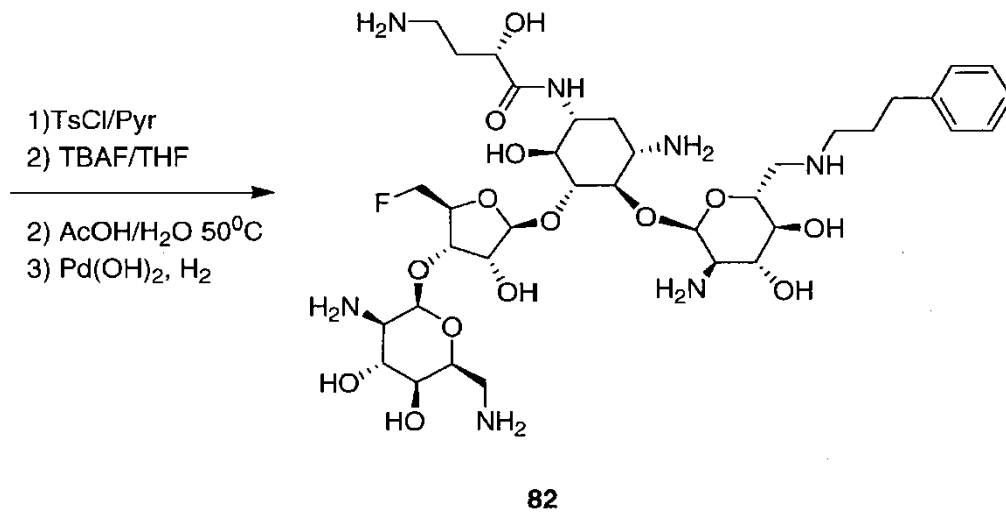
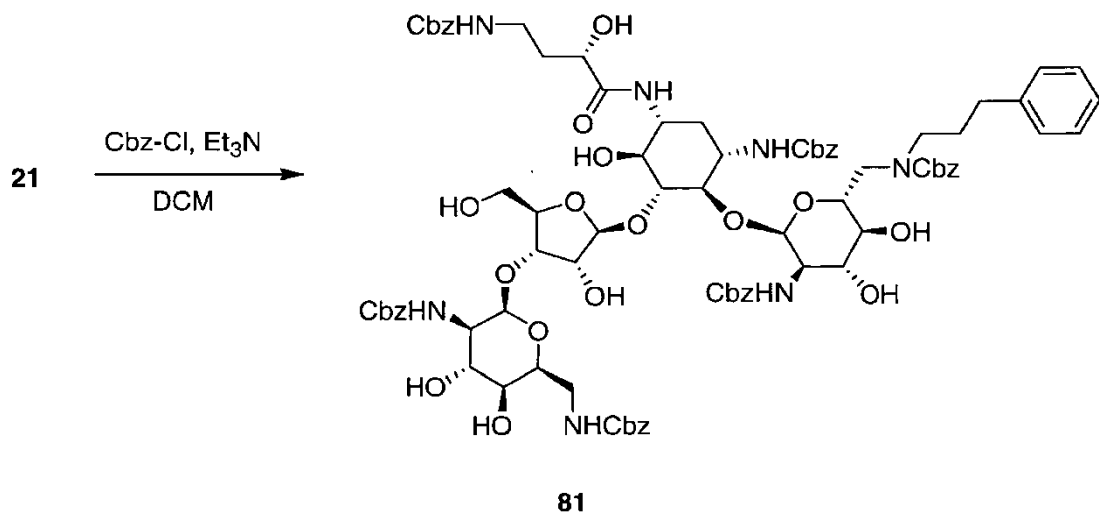




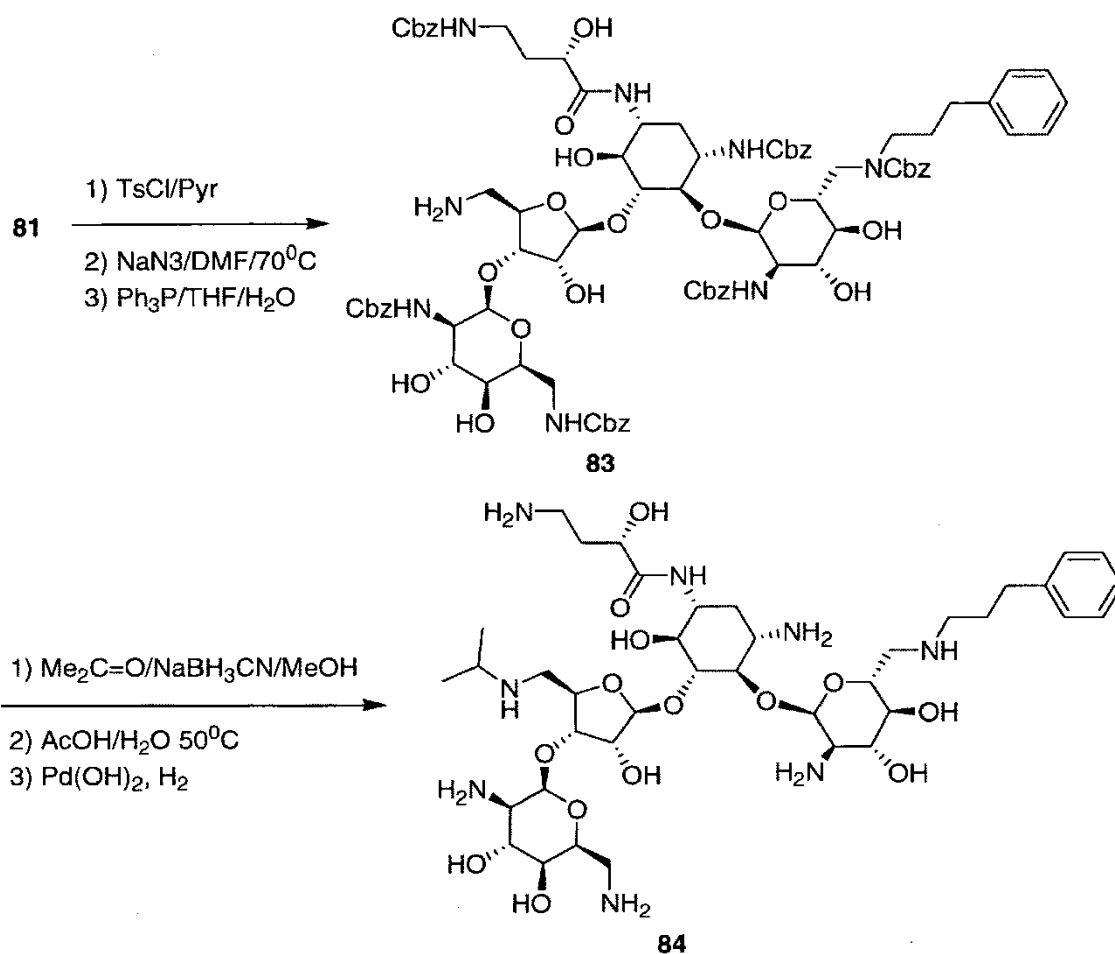
Los análogos de paromomicina sustituidos en las posiciones 1, 2" y 5", como N-1-haba-2"-O-feniletilaminoetil-5"-fluoro paromomicina (Compuesto 78) y N-1-haba-2"-O-feniletilaminoetil-5"-isopropilamino paromomicina (Compuesto 80), se preparan siguiendo los procedimientos sintéticos ilustrados en este documento y en particular los Ejemplos 1-13, 61-77, 78-84 y 86-87. La sustitución en este patrón sin la sustitución de N-1 se puede lograr comenzando con los compuestos 8, luego eliminando el grupo TBS con AcOH y continuando como se muestra en este ejemplo. Los análogos didesoxi 3'-4' (en el anillo I) se preparan por medios similares a partir del compuesto 31 en el Ejemplo 61. Numerosas modificaciones conocidas en la técnica química, como por ejemplo la variación de grupos químicos funcionales o condiciones de reacción, son compatibles con los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento. Tales modificaciones pretenden incluirse en la presente divulgación y permitirán incluso análogos de paromomicina aún más diversos.

Ejemplo 96

Síntesis de análogos de paromomicina sustituidos en las posiciones 1, 6'



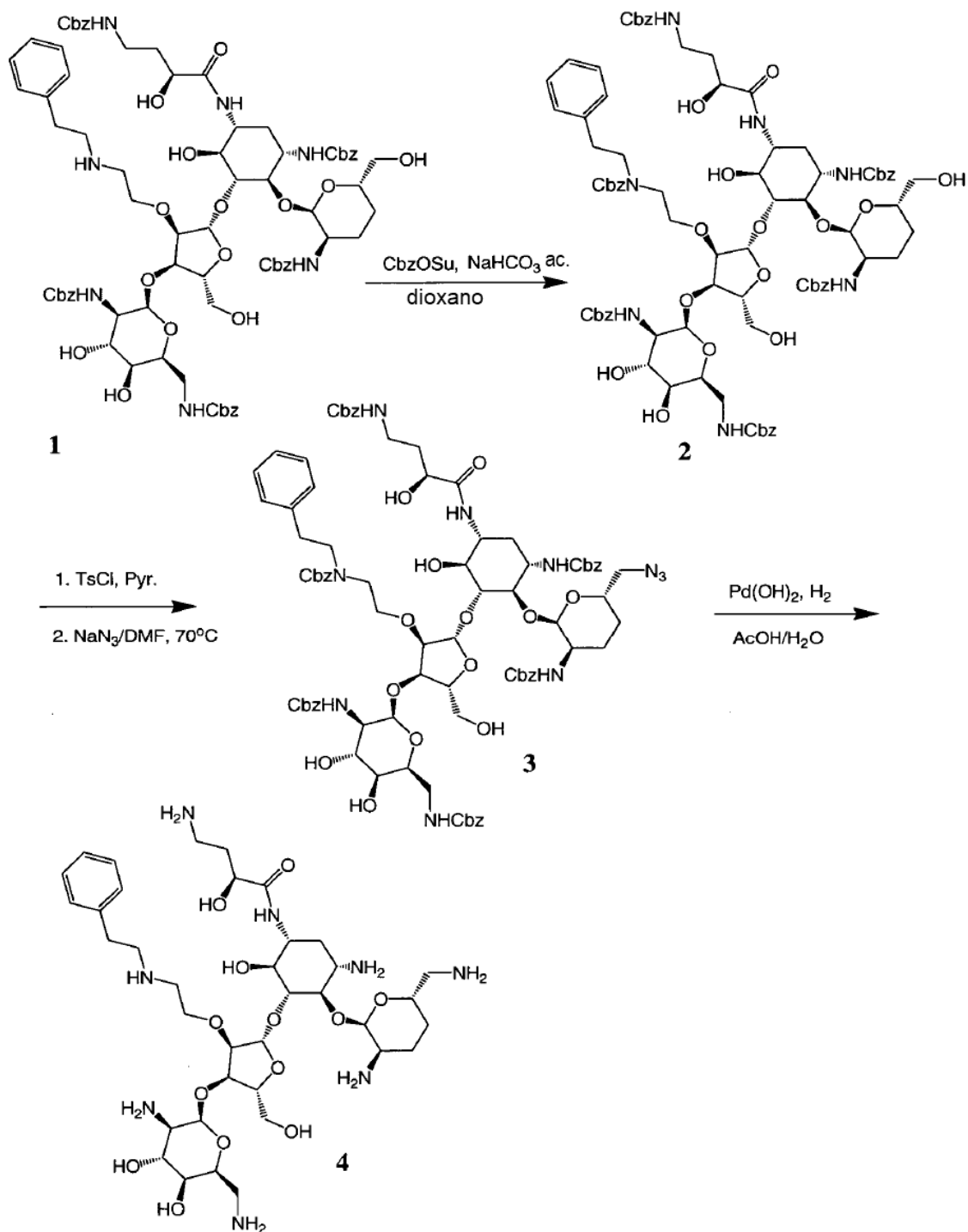
5"



Análogos de paromomicina sustituidos en las posiciones 6' y 5' con o sin sustitución N-1, como N-1-haba-6'-fenilpropil-5"-fluoroneomicina (Compuesto 82) y N-1-haba-6'-N-fenilpropil-5"-isopropilaminoneomicina (Compuesto 84), se preparan siguiendo los procedimientos sintéticos ilustrados aquí y particularmente los Ejemplos 14-44, 78-84 y 86-87. Análogos 3'-4' didesoxi (en el anillo I) se preparan por medios similares a partir del Compuesto 31 en el Ejemplo 61. Numerosas modificaciones conocidas en las técnicas químicas, tales como, por ejemplo, la variación de grupos químicos funcionales o condiciones de reacción, son compatibles con los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento. Tales modificaciones están previstas para ser incluidas en la presente divulgación y permitirán aun más diversos análogos de paromomicina.

10 Ejemplo 97

Síntesis de N-1-haba-2"-O-feniletilaminoetil-3',4'-didesoxi neomicina (87)



5 A una solución en agitación de **38** (100 mg, 0,067 mmol) y CbzOSu (33 mg, 0,133 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió NaHCO₃ saturado acuoso (5 ml) y se continuó agitando durante 6 h. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, seguido de concentración del disolvente para obtener el producto crudo correspondiente. El material crudo se purificó por cromatografía instantánea en columna para dar **85** puro (61 mg, 56 %). ESI/MS calculado para C₈₅H₁₀₁N₇O₂₆ (M+H⁺): 1636,74; encontrado: 1636,7.

10 A una solución en agitación de **85** (60 mg, 0,037 mmol) en piridina (5 ml) se añadió TsCl (9 mg, 0,046) y se continuó agitando durante la noche. Se añadieron pocas gotas de agua, seguidas de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de CuSO₄, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, seguido de

concentración del disolvente para obtener el producto crudo correspondiente. Este material crudo en DMF seco se añadió NaN_3 (24 mg, 0,37 mmol) y se calentó a 70°C durante 12 h. Se agregaron pocas gotas de cloruro de amonio saturado, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, seguido de concentración del disolvente para obtener el producto crudo correspondiente. Este material se purificó por cromatografía instantánea en columna para proporcionar el 86 puro (21 mg, 34 %). Además del producto, se aislaron algunos productos regioisoméricos (15 mg, 24 %) y compuestos de hidroxilo libres de partida (10 mg). ESI/MS calculado para $\text{C}_{85}\text{H}_{100}\text{N}_{10}\text{O}_{25}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 1661,76; encontrado: 1661,9.

A una solución en agitación de 86 (20 mg, 0,012 mmol) en 2 ml de mezcla de ácido acético/agua (4:1) y 0,5 ml de metanol se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20 % (20 mg) en la habitación. Temperatura y se agitó durante 6 h bajo atmósfera de hidrógeno (balón). Luego se filtró sobre celite y se liofilizó para dar 87 como sal de acetato (14 mg, 93 %). $[\alpha]_{\text{D}} = +27,1^\circ$ (c 0,2, H_2O). ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,4-7,1 (m, 5H), 5,5 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,5-4,4 (m, 1H), 4,2-4,0 (m, 5H), 3,9-3,6 (m, 9H), 3,5-3,1 (m, 11H), 3,0-2,8 (m, 5H), 2,1-1,4 (m, 8H); ESI/MS calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{66}\text{N}_8\text{O}_{13}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 830,47493; encontrado: 830,48221.

Ejemplo 98

15 Síntesis de análogos de paromomicina sustituidos en las posiciones 1 y 5"

Los análogos de paromomicina sustituidos en las posiciones 1' y 5' se preparan siguiendo los procedimientos sintéticos ilustrados en este documento y, en particular, los ejemplos 45-59, 61-77, 78-84, 86-87 y 89-93. Análogos didesoxi 3'-4' (en el anillo I) se preparan por medios similares a partir del Compuesto 31 en el Ejemplo 61. Numerosas modificaciones conocidas en las técnicas químicas, tales como, por ejemplo, la variación de grupos químicos funcionales o condiciones de reacción, son compatibles con los procedimientos sintéticos descritos en este documento. Tales modificaciones pretenden incluirse en la presente divulgación y permitirán incluso análogos de paromomicina aún más diversos.

Ejemplo 99

25 Síntesis de análogos de paromomicina sustituidos en las posiciones 6 y 2"

Los análogos de paromomicina sustituidos en las posiciones 6' y 6 se preparan siguiendo los procedimientos sintéticos ilustrados en este documento y particularmente los Ejemplos 1-13, 53-59 y 61-77. Los análogos didesoxi 3'-4' (en el anillo I) se preparan por medios similares a partir del Compuesto 31 en el Ejemplo 61. Numerosas modificaciones conocidas en las técnicas químicas, como por ejemplo la variación de grupos químicos funcionales o condiciones de reacción, son susceptibles de los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento. Tales modificaciones pretenden incluirse en la presente divulgación y permitirán incluso análogos de Paromomicina aún más diversos.

Ejemplo 100

35 Síntesis de análogos de paromomicina sustituidos en las posiciones 6 y 5"

Los análogos de paromomicina sustituidos en las posiciones 6 y 5" se preparan siguiendo los procedimientos sintéticos ilustrados en este documento y, en particular, los Ejemplos 53-59, 78-84 y 86-87. Los análogos didesoxi 3'-4' (en el anillo I) se preparan por medios similares a partir del Compuesto 31 en el Ejemplo 61. Numerosas modificaciones conocidas en las técnicas químicas, como por ejemplo la variación de grupos químicos funcionales o condiciones de reacción, son compatibles con los procedimientos sintéticos descritos en este documento. Se pretende que tales modificaciones se incluyan en la presente divulgación y permitirán aun más diversos análogos de paromomicina.

Ejemplo 101

45 Síntesis de análogos de paromomicina sustituidos en las posiciones 6' y 6

Los análogos de paromomicina sustituidos en las posiciones 6' y 6 se preparan siguiendo los procedimientos sintéticos ilustrados en este documento y, en particular, los Ejemplos 14-44 y 53-59. Los análogos didesoxi 3'-4' (en el anillo I) se preparan por medios similares a partir del Compuesto 31 en el Ejemplo 61. Numerosas modificaciones conocidas en las técnicas químicas, como por ejemplo la variación de grupos químicos funcionales o condiciones de reacción, son susceptibles de ser los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento. Tales modificaciones pretenden incluirse en la presente divulgación y permitirán incluso análogos de paromomicina aún más diversos.

50 Ejemplo 102

Ensayo de transcripción/traducción bacteriana acoplada

La plantilla de ADN, pBestLuc™ (Promega), es un plásmido que contiene un gen indicador de luciferasa de luciérnaga fusionada con un promotor tac fuerte y un sitio de unión al ribosoma. El ARN mensajero de 1 μg de

pBestLuc se transcribe y traduce en extracto bacteriano de *E. coli* S30 en presencia o ausencia del compuesto de prueba. Los compuestos se prueban en una placa negra de microtitulación de 96 pozos con un volumen de ensayo de 35 µl. Cada pozo de prueba contiene: 5 µl de compuesto de prueba, 13 µl de premezcla S30 (Promega), 4 µl de la mezcla completa de aminoácidos 10X (1 mM cada uno), 5 µl de extracto de *E. coli* S30 y 8 µl de 0,125 µg/µl de pBestLuc™. La reacción de transcripción/traducción se incuba durante 35 minutos a 37°C seguida de la detección de luciferasa funcional con la adición de 30 µl de LucLite™ (Packard). La salida de luz se cuantifica en un Packard TopCount.

Ejemplo 103

Ensayo de unión basado en espectrometría de masas

La criba se realizó midiendo la formación de complejos no covalentes entre un solo ligando o mezcla de ligandos y la diana de ARN apropiada, como por ejemplo las subunidades ribosómicas 16S Kd y 18S Kd, junto con la diana de ARN estructurada de control adecuada simultáneamente utilizando un espectrómetro de masas 9,4 T FT-ICR como detector. Los detalles experimentales completos del ensayo se han descrito en la literatura relacionada (Sannes-Lowery, et al. en TrAC, Trends Anal. Chem. 2000, 19, 481-491; Sannes-Lowery, et al. en Anal. Biochem. 2000, 280, 264-271 and Griffey, R.H.; Sannes-Lowery, K.A.; Drader, J.J.; Mohan, V; Swayze, E.E. et al. Characterization of Low Affinity Complexes Between RNA and Small Molecules Using Electrospray Ionization Mass Spectrometry. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 9933-9938).

En un experimento típico, se prepararon 10 µl de una solución acuosa que contenía 100 mM de regulador de acetato de amonio, 2,5 o 5 µM de cada ARN y 33 % de alcohol isopropílico (para ayudar a la desolvatación de iones) con diferentes concentraciones de cada ligando o mezcla de ligandos. Las muestras se introdujeron en la fuente de ionización por electroaspersión (modo de ionización negativa) a 1 µl/min y los iones se almacenaron durante 1 segundo en un hexapolo de solo RF después de la desolvatación. Las abundancias se integraron a partir de los iones respectivos para el ARN libre y el complejo ligando-ARN. El primario (1:1 ARN:ligando) y el secundario (1:2 complejo, si se observa). Los valores de KD se determinaron mediante la titulación de un solo ligando a través de un rango de concentración de 0,25-25 µM con una concentración objetivo de ARN de 0,10 µM. Las proporciones de picos se midieron a cada concentración, luego se ajustó una gráfica de ARN complejo/libre versus la concentración de ligando agregada a un segundo polinomio de unión (o superior) para determinar la KD.

Ejemplo 104

Determinación de la actividad antibacteriana in vitro de las concentraciones inhibitorias mínimas (MIC)

Los ensayos de MIC se llevan a cabo en un volumen de 150 µl por duplicado en placas de fondo plano transparente de 96 pozos. La suspensión bacteriana de un cultivo de cultivo durante la noche en medio apropiado se agrega a una solución de compuesto de prueba en DMSO al 4 % en agua. El inóculo bacteriano final es de aproximadamente 10⁵-10⁶ UFC/pozo. El porcentaje de crecimiento de las bacterias en los pozos de prueba en relación con el observado para un pozo que no contiene compuesto se determina midiendo la absorbancia a 595 nm (A₅₉₅) después de 24 h. La MIC se determina como un rango de compuesto único en el que se observa una inhibición completa del crecimiento a la concentración más alta y las células son viables a las concentraciones más bajas. Tanto la ampicilina como la tetraciclina se utilizan como controles antibióticos positivos en cada ensayo de detección de *S. pyogenes*, *E. coli* imp-, *E. coli*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae* y *P. vulgaris*. La ciprofloxacina se usa como un control positivo de antibióticos en cada ensayo de detección de *P. aeruginosa*.

Ejemplo 105. Compuestos aminoglucósidos de referencia

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos ilustrados en los ejemplos anteriores. Los compuestos se analizaron para determinar su actividad utilizando espectrometría de masas FTICR (para 16S Kd, ejecutados a 100 nM ARN, excepto que los marcados con un asterisco se ejecutaron a 500 nM ARN) y un ensayo de transcripción/traducción bacteriana, tal como se describe aquí. Los compuestos también se examinaron en ensayos bacterianos estándar contra *E. Coli* y *S. Aureus* para determinar las actividades. Los datos marcados con "b" probaron inicialmente MIC <1,5 µM, pero nuevas pruebas dieron más altas.

Compuesto #	18S Kd (µM)	16S Kd (µM)	Trans/Trans IC50 (µM)	MIC (µM)	
				<i>E. Coli.</i>	<i>S. Aureus</i>
9h	NA	9,2	1,0	>50	25-50
9i	NA	1,3	0,2	25-50	2-3

ES 2 707 787 T3

(continuación)

Compuesto #	18S Kd (uM)	16S Kd (uM)	Trans/Trans IC50 (uM)	MIC (uM)	
				<i>E. Coli.</i>	<i>S. Aureus</i>
9g	NA	0,9*	0,2	12-52	6-12
9c	NA	0,4*	0,3	25-50	3-6
9f	NA	0,3	0,4	12-25	2-3
9d	NA	0,7	0,3	6-12	2-3
61	NA	1,1	0,3	>50	12-25
13	NA	2,7	0,3	25-50	3-6
14a	NA	3,8	0,3	>50	6-12
30a	58	19	0,2	6-12	12-25
30b	18	9,2	0,1	6-12	6-12
12a	7,3	0,9	0,1	12-25	6-12
9j	5,0	0,1	0,1	1,5-3	3-6
9k	2,6	0,3	0,04	1,5-3	3-6
54	68	4,1	0,3	6-12	25-50
9e	11	3,9	0,2	>100	>100
9a	3,5	0,6	0,1	3-6 ^b	0,6-1
9b	9,4	0,9	0,1	6-12 ^b	0,6-1
9m	0,9	0,1	0,1	12-25	1-2
9n	0,4	0,1	0,2	3-6	3-5
9l	NA	NA	0,1	50-100	6-12
9t	0,3	0,02	0,7	6-12	0,6-1
9r	1,8	0,6	0,3	12-25	2-3
90	1,0	0,2	0,2	6-12	0,6-1

(continuación)

Compuesto #	18S (μM)	Kd 16S	Kd (μM)	Trans/Trans IC50 (μM)	MIC (μM)	
					<i>E. Coli.</i>	<i>S. Aureus</i>
9p	1,3	0,1	1,1	3-6	0,3-0,6	
9q	0,3	0,1	0,8	3-6	3-5	
9s	0,5	0,1	0,2	3-6	0,3-0,6	
9u	22	5	0,4	12-25	1-2	
9x	6,3	1,0	0,1	3-5	0,6-1,2	
9z	6,4	0,7	0,1	3-5	0,6-1,2	
14c	59	40	0,2	10-20	3-5	
9ak	3,5	0,7	0,3	10-20	1-3.	

Ejemplo 106. Compuestos aminoglucósidos de referencia

5 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos ilustrados en los ejemplos anteriores. Los compuestos se analizaron para determinar su actividad utilizando espectrometría de masas FTICR y un ensayo de transcripción/traducción bacteriana, tal como se describe en el presente documento. Los compuestos también se examinaron en ensayos bacterianos estándar contra *E. Coli* y *S. Aureus* para determinar las actividades.

Compuesto #	18S Kd (μM)	16S Kd (μM)	Trans/Trans IC50 (μM)	MIC (μM)	
				<i>E. Coli.</i>	<i>S. Aureus</i>
paromomicina	4,8	0,6	0,1	20-40	3-5
9y	NA	NA	0,2	10-20	5-10
9aa	3,5	0,9	1,5	20-40	5-10
9v	5,8	2,5	0,3	10-20	0,6-1
9w	1,7	3,2	0,4	20-40	1-3
11	6,1	1,5	0,4	10-20	1-3
10	2,5	3,9	0,4	10-20	3-5

10 La neomicina B también se probó en los ensayos descritos. Las 16S y 18S Kd fueron 0,04 y 0,3 μM , respectivamente. El IC50 Trans/Trans fue de 0,2 μM y el MIC para *E. Coli* y *S. Aureus* fue 1,3-2,5 y 0,6-1,3, respectivamente.

Ejemplo 107. Compuestos de referencia

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos ilustrados en los ejemplos anteriores. Los compuestos se examinaron en ensayos bacterianos estándar contra *E. Coli* y *S. Aureus* para determinar las actividades. Si está presente, "N.D." indica "sin datos".

Compuesto #	MIC (uM)	
	<i>E. Coli.</i>	<i>S. Aureus</i>
9ac	>10	1,3-2,5
9ab	>10	5-10
9ad	>10	2,5-5
9ae	N.D.	N.D.
9af	>10	2,5-5
9ah	5-10	0,6-1,2
67	5-10	1,3-2,5
12b	20-40	5-10
14b	20-40	3-5
14c	10-20	3-5
30c	>100	12-25

5

Ejemplo 108. Compuestos aminoglucósidos de referencia

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos ilustrados en los ejemplos anteriores. Los compuestos se analizaron para determinar su actividad utilizando espectrometría de masas FTICR y un ensayo de transcripción/traducción bacteriana, tal como se describe en el presente documento. Los compuestos también se examinaron en ensayos bacterianos estándar contra *E. Coli* y *S. Aureus* para determinar las actividades.

10

Compuesto #	18S Kd (uM)	16S Kd (uM)	Trans/Trans IC50 (uM)	MIC (uM)	
				<i>E. Coli.</i>	<i>S. Aureus</i>
15d	1,4	0,01	0,3	6-12	12-25
15a	0,7	0,6	0,3	3-6	2-3
15e	1,2	0,4	0,2	2-3	2-3
15i	1,7	0,6	0,2	12-25	3-6

(continuación)

Compuesto #	18S Kd (uM)	16S Kd (uM)	Trans/Trans IC50 (uM)	MIC (uM)	
				<i>E. Coli.</i>	<i>S. Aureus</i>
15h	1,2	1,2	0,2	2,5-5	1,3-2,5
15b	1,4	1,6	0,2	2,5-5	1,3-2,5
15f	6,0	6,3	0,0	2,5-5	10-20
15j	2,2	0,5	0,2	1,3-2,5	0,3-0,6
15c	3,0	3,6	0,3	20-40	10-20

Ejemplo 109. Compuestos aminoglucósidos de referencia

5 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos ilustrados en los ejemplos anteriores. Los compuestos se examinaron en ensayos bacterianos estándar contra *E. Coli* y *S. Aureus* para determinar las actividades. Si está presente, "N.D." indica "sin datos".

Compuesto #	MIC (uM)	
	<i>E. Coli.</i>	<i>S. Aureus</i>
15g	2,5-5	0,6-1,2
15k	2,5-5	0,3-0,6
15l	0,6-1,2	0,3-0,6
15r	1,3-2,5	0,3-0,6
15v	1,3-2,5	0,3-0,6
15n	1,3-2,5	0,3-0,6
15p	1,3-2,5	0,2-0,3
15t	5-10	0,6-1,2
15m	1,3-2,5	0,3-0,6
15s	1,3-2,5	0,3-0,6
15w	1,3-2,5	1,3-2,5
15x	1,3-2,5	0,3-0,6

(continuación)

MIC (uM)

Compuesto # E. Coli. S. Aureus

15q	1,3-2,5	0,3-0,6
15n	0,6-1,2	0,2-0,3
15o	0,6-1,2	0,2-0,3
15z	1,3-2,5	0,3-0,6
15aa	1,3-2,5	0,3-0,6
15y	1,3-2,5	0,3-0,6

Ejemplo 110. Compuestos aminoglucósidos de referencia

5 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos ilustrados en los ejemplos anteriores. Los compuestos también se examinaron en ensayos bacterianos estándar contra *E. coli*, *S. Aureus*, *P. auriginosa*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* y *A. baumannii* para determinar las actividades. Cada uno de los cultivos bacterianos que están disponibles en ATCC (www.atcc.org) se identifican por su número ATCC. *A. baumannii* es sensible a la gentamicina Acinetobacter baumannii # 2 de Walter Reed.

Compuesto #	MIC (uM)						
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. auriginosa</i>	<i>P. auriginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>A. baumannii</i>
	ATCC 25922	ATCC 13709	ATCC 25416	ATCC 29248	ATCC 10031	ATCC 8427	WReed 2
9p - muestra 1	5-10	10-20	> 40	> 40	1,3-2,5	2,5-5	2,5-5
9p - muestra 2	> 40	1,2-2,5	> 40	> 40	> 40	20-40	> 40
15j	1,3-2,5	10-20	> 40	> 40	< 0,6	1,3-2,5	1,3-2,5
9ae	> 40	10-20	5-10	> 40	5-10	20-40	20-40
67	2,5-5	20-40	1,3-2,5	5-10	0,6-1,3	5-10	2,5-5
46a	0,6-1,3	0,6-1,2	0,6-1,3	1,3-2,5	< 0,6	0,6-1,3	0,6-1,3
46b	5-10	1,2-2,5	1,3-2,5	5-10	1,3-2,5	5-10	2,5-5
9ag	10-20	0,6-1,2	10-20	> 40	2,5-5	10-20	10-20
9aj	5-10	<0,6	>40	> 40	1,3-2,5	5-10	2,5-5
9ai	5-10	1,2-2,5	2,5-5	20-40	2,5-5	5-10	10-20

Ejemplo 111. Compuestos aminoglucósidos de referencia

5 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos ilustrados en los ejemplos anteriores. Los compuestos también se examinaron en ensayos bacterianos estándar contra *E. coli*, *S. Aureus*, *P. auriginosa*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* y *A. baumannii* para determinar las actividades. Cada uno de los cultivos bacterianos que están disponibles en ATCC (www.atcc.org) se identifica por su número ATCC. *A. baumannii* es sensible a la gentamicina *Acinetobacter baumannii* # 2 de Walter Reed.

Compuesto #	MIC (uM)						
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. auriginosa</i>	<i>P. auriginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>A. baumannii</i>
	ATCC 25922	ATCC 13709	ATCC 25416	ATCC 29248	ATCC 10031	ATCC 8427	WReed 2
Paromomicina	5-10	10-20	>40	>40	0,6-1,3	>40	2,5-5
15j	1,3-2,5	0,3-0,6	>40	>40	0,6-1,3	>40	20-40
15l	1,3-2,5	0,2-0,3	>40	>40	0,6-1,3	>40	10-20
15u	1,3-2,5	0,3-0,6	>40	>40	0,6-1,3	>40	10-20
15o	1,3-2,5	0,3-0,6	>40	>40	0,6-1,3	> 40	10-20
9p - muestra 1	5-10	0,6-1,3	>40	>40	2,5-5	>40	>40
67	5-10	1,3-2,5	10-20	5-10	0,6-1,3	2,5-5	5-10
46a	1,3-2,5	0,2-0,3	10-20	5-10	0,3-0,6	5-10	10-20
39	2,5-5	0,6-1,3	>40	>40	1,3-2,5	>40	20-40

Ejemplo 112. Compuestos aminoglucósidos de referencia

10 El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos ilustrados en los ejemplos anteriores. El compuesto también se examinó en ensayos bacterianos estándar contra *E. coli*, *S. Aureus*, *P. auriginosa*, *K. pneumoniae* y *A. baumannii* para determinar las actividades. Cada uno de los cultivos bacterianos que están disponibles en ATCC (www.atcc.org) se identifica por su número ATCC.

Compuesto #	MIC (uM)				
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. auriginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>A. baumannii</i>
	ATCC 25922	ATCC 29213	ATCC 27853	ATCC 10031	ATCC 19606
87	< 16	< 16	< 16	< 16	< 16

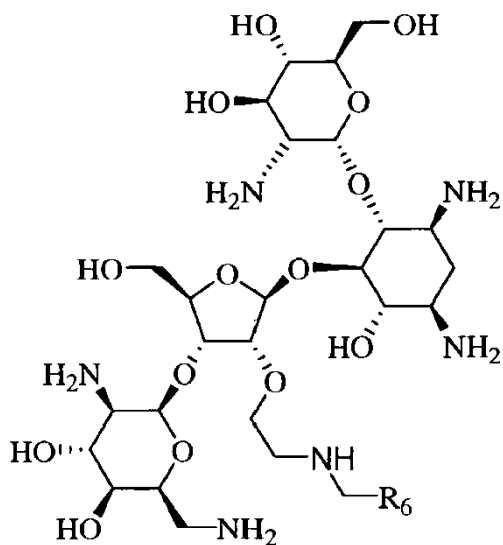
Ejemplo 113

15 **Ensayo de protección de ratón ante *Staphylococcus aureus* (cepa Smith ATCC 13709)**

(continuación)

Conc. Staph.	Conc de Antibiótico.	# Ratones muertos/ratones totales en grupo	
10 ⁶	Paromomicina 2 mg/kg	9/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	Paromomicina 1 mg/kg	10/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	Paromomicina 0,5 mg/kg	10/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	Neomicina 2 mg/kg	4/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	Neomicina 1 mg/kg	10/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	Neomicina 0,5 mg/kg	7/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	15a 75 mg/kg	0/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	15a 37 mg/kg	0/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	15a 18 mg/kg	0/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	15a 9 mg/kg	0/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	15a 4,5 mg/kg	1/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	15a 2 mg/kg	7/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	15a 1 mg/kg	7/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	15a 0,5 mg/kg	8/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	15j 75 mg/kg	0/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	15j 37 mg/kg	0/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	15j 18 mg/kg	0/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	15j 9 mg/kg	0/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	15j 4,5 mg/kg	0/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	15j 2 mg/kg	0/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	15j 1 mg/kg	0/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	15j 0,5 mg/kg	7/10	(10 % Mucina)

5 En un experimento similar, los compuestos 9p ($R_6 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) y 9b ($R_6 = 3\text{-piridilo}$) se usaron a 75 mg/kg, 37 mg/kg, 18 mg/kg, 9 mg/kg, 4,5 mg/kg, 2 mg/kg, 1 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,25 mg/kg y 0,1 mg/kg en el ensayo de protección frente a *Staphylococcus aureus*. El compuesto de prueba se administró como una solución reguladora acuosa (solución salina regulada con fosfato (PBS), pH = 7,4). Los datos en la tabla a continuación indican claramente que tanto 9p como 9b son efectivos en la prevención frente a infecciones bacterianas letales en ratones, y que 9p es protector en dosis tan pequeñas como 0,25 mg/kg.



Conc. Staph.	Conc. de Antibiotic	# Ratones muertos/ratones totales en grupo	
10 ⁶	9p 75 mg/kg	0/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	9p 37 mg/kg	0/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	9p 18 mg/kg	0/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	9p 9 mg/kg	0/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	9p 4,5 mg/kg	0/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	9p 2 mg/kg	0/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	9p 1 mg/kg	0/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	9p 0,5 mg/kg	0/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	9p 0,25 mg/kg	1/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	9p 0,1 mg/kg	5/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	9b 75 mg/kg	0/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	9b 37 mg/kg	0/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	9b 18 mg/kg	0/10	(10 % Mucina)

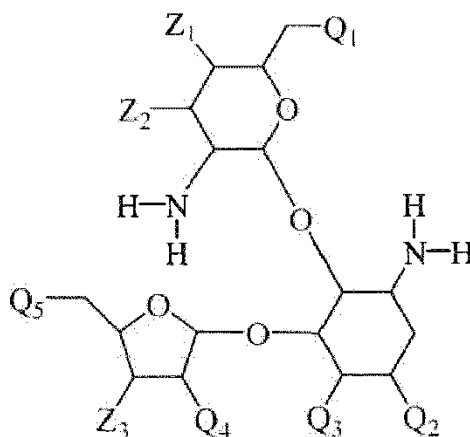
ES 2 707 787 T3

(continuación)

Conc. Staph.	Conc. de Antibiotic	# Ratones muertos/ratones totales en grupo	
10 ⁶	9b 9 mg/kg	0/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	9b 4,5 mg/kg	0/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	9b 2 mg/kg	0/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	9b 1 mg/kg	0/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	9b 0,5 mg/kg	3/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	9b 0,25 mg/kg	6/10	(10 % Mucina)
10 ⁶	9b 0,1 mg/kg	7/10	(10 % Mucina)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula I:



I

5 o un estereoisómero, profármaco seleccionado de acetato, formato y derivados de benzoato de grupos funcionales alcohol y amina y derivados de éster de grupos funcionales de ácido carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que:

Q₁ es azida o -NR₁₀R₁₁;

Q₂ es -NR₁₀R₁₂;

10 cada uno de Q₃ y Q₄ es -OR₇;

Q₅ es H, halógeno, ciano, azida, -OR₈, -NR₂R₃, un grupo amino protegido o un radical heterocíclico que contiene nitrógeno que puede incluir uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, y en la que el radical heterocíclico está unido covalentemente a través de dicho átomo de nitrógeno;

cada R₁ es, independientemente, H o un grupo protector de hidroxilo;

15 cada R₂ es, independientemente, H, un grupo protector de amino, alquilo C₁-C₁₂ o alquilo C₁-C₁₂ sustituido;

R₃ es, independientemente, H, un grupo protector amino, ciano, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido, alquinilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido o -(CH₂)_n-(L₁)_m-(CH₂)_{nn}-E₁;

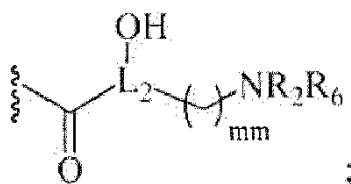
cada R₇ es, independientemente, H, un grupo protector de hidroxilo o -(CH₂)_n-(L₁)_m-(CH₂)_{nn}-E₁;

20 R₈ es H, un grupo protector de hidroxilo, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido, alquinilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido o -(CH₂)_n-(L₁)_m-(CH₂)_{nn}-E₁;

cada R₁₀ es H, alquilo C₁-C₁₂ o alquilo C₁-C₁₂ sustituido;

R₁₁ es ciano, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido, alquinilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido o -(CH₂)_n-(L₁)_m-(CH₂)_{nn}-E₁; y

25 R₁₂ es alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o un grupo que tiene la fórmula III



III

cada R_6 es, independientemente, H o un grupo protector de amino;

L_1 es S, O o NJ_1 ;

L_2 es CH o N;

5 n es un número entero de 1 a 8;

m es 0 o 1;

nn es 0 o un número entero de 1 a 8; mm es 1 o 2;

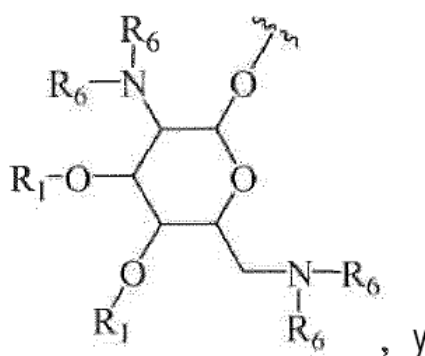
10 E_1 es H, hidroxilo, halógeno, ciano, $-NJ_1J_2$, alqueno C_2-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} sustituido, alquino C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} sustituido, arilo C_5-C_{20} , arilo C_5-C_{20} sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, un radical heterocíclico, un radical heterocíclico sustituido o una estructura mono o policíclica sustituida o no sustituida que puede estar insaturada, parcialmente saturada o completamente saturada y puede incluir uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S;

15 cada J_1 y J_2 es, independientemente, H, alquilo C_1-C_{12} , alquilo C_1-C_{12} sustituido, alqueno C_2-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} sustituido, alquino C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} sustituido, arilo C_5-C_{20} , arilo C_5-C_{20} sustituido, $-C(=O)-X$, un radical heterocíclico o un radical heterocíclico sustituido;

cada X es, independientemente, H, alquilo C_1-C_{12} o alquilo C_1-C_{12} sustituido;

cada Z_1 y Z_2 es, independientemente, H, hidroxilo o un hidroxilo protegido; y

Z_3 es un grupo que tiene la siguiente fórmula IV:



IV

20

en la que cuando Q_2 es $-N(H)C(=O)C(H)(OH)CH_2CH_2NH_2$, entonces Q_1 es diferente de $-N(H)CH_3$ o $-N(H)CH_2CH_3$ y Q_5 es diferente de $-N(H)C(=NH)NH_2$ o $-N(H)CH=NH_2$.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

Q_3 es $-OR_7$,

en la que:

R₇ es -(CH₂)_n-(L₁)_m-(CH₂)_{nn}-E₁.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

Q₄ es -OR₇,

5 en la que:

R₇ es -(CH₂)_n-(L₁)_m-(CH₂)_{nn}-E₁.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

Q₅ es halógeno, ciano, azida, -OR₈ o -NR₂R₃;

en las que:

10 R₈ es alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido, alquinilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido o -(CH₂)_n-(L₁)_m-(CH₂)_{nn}-E₁; y

R₂ es H, alquilo C₁-C₁₂ o alquilo C₁-C₁₂ sustituido;

R₃ es ciano, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido, alquinilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido o -(CH₂)_n-(L₁)_m-(CH₂)_{nn}-E₁.

15 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Z₁ y Z₂ son ambos H.

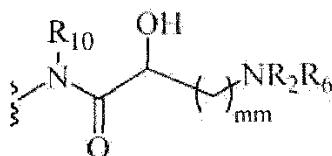
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Z₁ y Z₂ son ambos hidroxilo o hidroxilo protegido.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que uno de Z₁ y Z₂ es H.

20 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que Q₂ es un grupo que tiene la fórmula -N(H)C(O)C(H)(OH)(CH₂)₂NH₂.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

Q₂ es:



;

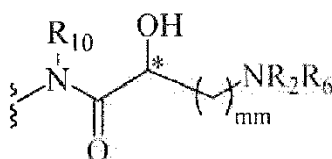
y

25 Q₄ es -O-(CH₂)_n-(L₁)_m-(CH₂)_{nn}-E₁.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que cada uno de Z₁ y Z₂ es H.

11. El compuesto de la reivindicación 9, en el que uno de Z₁ y Z₂ es H y el otro de Z₁ y Z₂ es hidroxilo.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que Q₂ tiene la configuración:



;

30

y

* indica un carbono quiral que tiene la configuración (S)-.

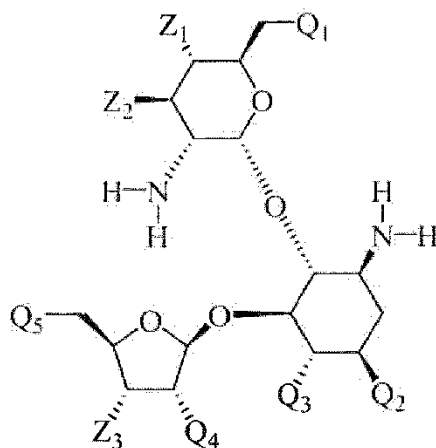
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que:

5 cada uno de dichos grupos sustituidos es, independientemente, mono o poli sustituido con grupos sustituyentes opcionalmente protegidos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido, alquinilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido, arilo C₅-C₂₀ o arilo C₅-C₂₀ sustituido, radical heterocíclico, radical heterocíclico sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, radical alicíclico C₅-C₇, radical alicíclico C₅-C₇ sustituido, halógeno, -OJ₃, -NJ₁J₂, -SJ₃, -N₃, -COOH, -C(=O)-X, -CN, -S(=O)₂-X, -S(=O)-X, -C(=O)-NJ₁J₂, -N(H)C(=O)-J₁, -N(J₁)-(CH₂)_{nm}-OJ₃ y -N(J₁)-(CH₂)_{nm}-NJ₁J₂ y una estructura mono o policíclica sustituida o no sustituida que puede estar insaturada, parcialmente saturada o totalmente saturada y puede incluir uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S;

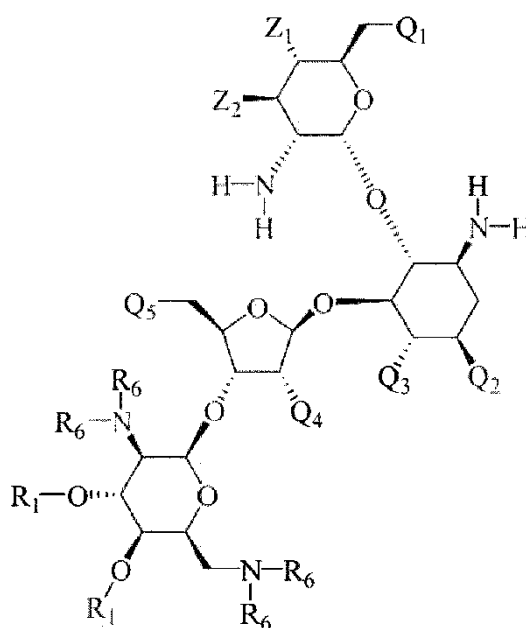
10 cada J₃ es, independientemente, H, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido, alquinilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido, aminoalquilo C₁-C₁₂, aminoalquilo C₁-C₁₂ sustituido, o un grupo protector de hidroxilo; y

15 nm es un número entero de 1 a 20,

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 que tiene la configuración:



15. El compuesto de la reivindicación 14 que tiene la configuración:



20 16. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

N-1-haba-6'-N-fenilpropil neomicina;

N-1-haba-2"-O-feniletilaminoetil-6'-N-fenilpropil neomicina;

N-1-haba-6'-N-fenilpropil-5"-fluoro neomicina; o

N-1-haba-6'-N-fenilpropil-5"-isopropilamino neomicina.

- 5 17. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para uso en un procedimiento para tratar una infección bacteriana en un mamífero.