

RAN 4464/23



382809

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>AG1</u>
SUBCLASE <u>k</u>

607
g

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE NUEVOS ANTIBIÓ-
TICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE.
S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos antibióti-
cos y a un procedimiento para prepararlos. Mas particu-
larmente, el invento se refiere a derivados del antibiótico
X-537A preparados por substitución en el anillo fenílico del



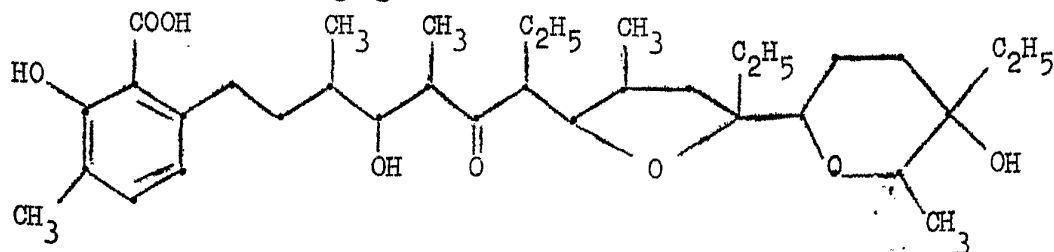
382809

antibiótico o sustitución a la posición cetónica de la molécula antibiótica. Estos nuevos derivados muestran actividad como agentes coccidiostáticos y agentes antibacterianos.

- Antibiótico X-537A es la designación que se da a
5. un antibiótico cristalino producido por un organismo estreptocócico aislado de una muestra de terreno recogida en Hyde Park, Massachusetts. Tubos liofilizados del cultivo, que llevan la designación de laboratorio X-537, se depositaron en el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos,
 10. Agricultural Research Service, Northern Utilization Research and Development División, Peoria, Illinois. El cultivo, que ha recibido del Servicio de Investigaciones Agrícolas el número identificativo NRRL 3382, ha sido puesto a disposición del público a través del NRRL. El cultivo se sirve también
 15. al público por el Centro Internacional de Información en colaboración con W.H.O. de Bélgica.

- El material antibiótico identificado antes como antibiótico X-537A ha resultado ser, después de análisis de laboratorio, el ácido 3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-
20. -6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]heptil}-salicílico, o sea un compuesto de la fórmula

382809



5.

I

10.

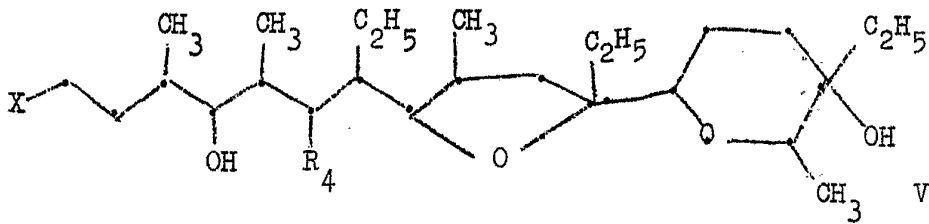
El antibiótico X-537A se prepara cultivando el organismo *Streptomyces* en un cultivo sumergido aireado, con el pH del caldo ajustado más o menos al punto neutro, o sea alrededor de 6,5 a 7,5. El medio utilizado contiene una fuente de nitrógeno (como levadura, un producto derivado de la levadura, harina de maiz, harina de soja, etc., y se prefiere la harina de soja) y una fuente de hidratos de carbono (como azúcar, melazas, etc.; se prefiere el azúcar moreno). La fermentación se efectua a temperaturas ligeramente altas, es decir, entre unos 25° y 35°C, y la temperatura preferida de incubación es la de unos 28°C. Después de una incubación de unos 4 a 6 días, se filtra el caldo de fermentación y se recupera por extracción el antibiótico.

15.

20.

Como se ha indicado antes, este invento se refiere a nuevos derivados del antibiótico X-537A. Los nuevos derivados a que se refiere este invento se toman del grupo constituido por los compuestos de la fórmula

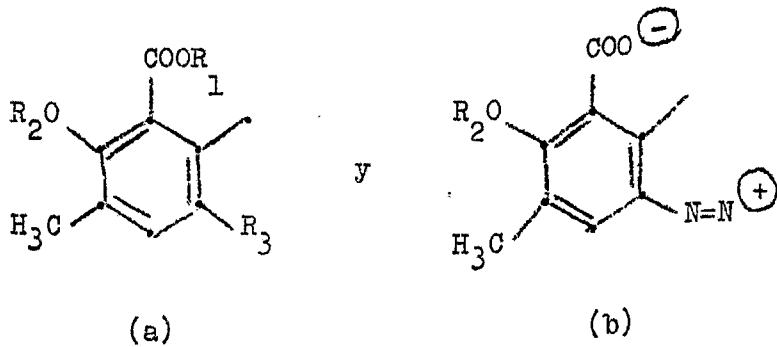
382809



5.

en la que X se toma de los grupos constituidos por

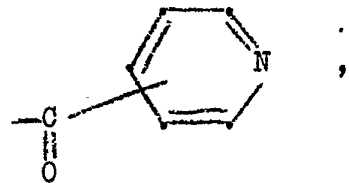
10.



15.

donde R_1 se toma del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior, fenilo y fenilo substituido por un miembro del grupo constituido por halógeno, nitro y alquilo inferior; R_2 se toma del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior, alcanilo inferior,

20.

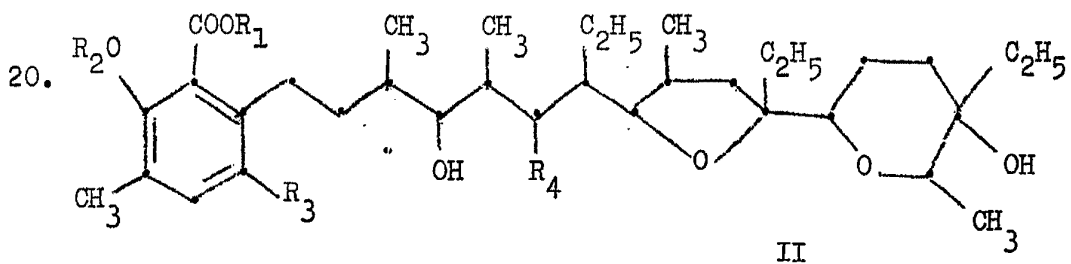


382809



- benzoilo y benzoilo substituido por un miembro del grupo constituido por halógeno, nitro y alquilo inferior; R_3 se toma del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, nitro, amino, alcanoilamino inferior, alquilamino inferior, fenilazo y fenilazo substituido por un miembro del grupo constituido por halógeno, nitro, alquilo inferior y alcoilo inferior; y R_4 se toma del grupo constituido por $-OH$, $=O$ y $=N-OH$, con tal de que uno a lo menos de los símbolos R_1 , R_2 y R_3 sea distinto de hidrógeno o R_4 sea distinto de $=O$;
- 5.
- 10.
- de productos de deshidratación de los compuestos de la fórmula V, en los que X representa el grupo (a) y R_4 es $=O$; y de las sales farmacéuticamente aceptables de aquellos de dichos compuestos que son ácidos.
- 15.

Un subgrupo de los nuevos derivados del anti-biótico X-537A lo constituyen los de la fórmula



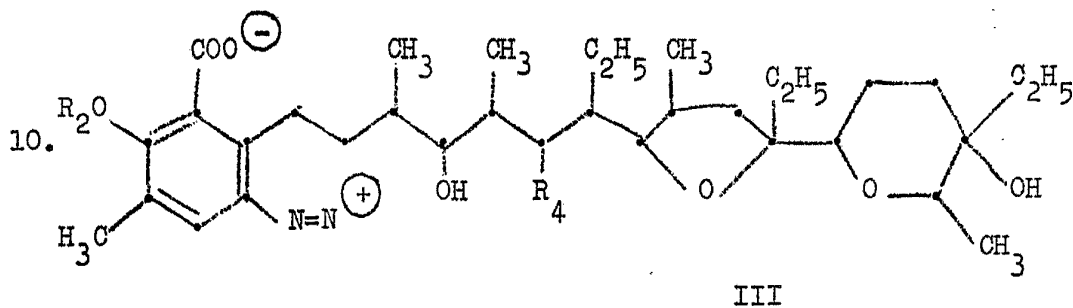


382809

en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el mismo significado que antes,

y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula II que son ácidos.

5. Otro subgrupo de los nuevos derivados del anti-biótico X-537A lo constituyen los de la fórmula



en la que R_2 y R_4 tienen el mismo significado que antes.

15.

-En la forma como aquí se usa, la expresión "alquilo inferior" denota grupos hidrocarbúricos de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 7 átomos de carbono inclusive, como metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo, pentilo normal, hexilo normal, etc., y se prefieren

20.

los grupos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono. La expresión "alcanoilo inferior" incluye el radical acílico de los ácidos alcanóicos inferiores, preferentemente los que contienen de 2 a 4 átomos de carbono, como por ejemplo acetilo, propionilo, etc. La expresión "halógeno" incluye

25.

382809



todas sus cuatro formas, o sea flúor, cloro, bromo y yodo.

Representativos de los compuestos de las fórmulas II y III son:

5. el ácido 3-metil-6-{4,6-dihidroxi-3,5-dimetil-7-etil-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico,
10. el ácido (-)-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-6-hidroxiimino-3,5-dimetil-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico, sal sódica,
- el ácido (-)-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-6-hidroxiimino-3,5-dimetil-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico, sal hidroxilamónica,
15. el ácido (+)-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-6-hidroxiimino-3,5-dimetil-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico, sal sódica,
20. el ácido 3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-6-hidroxiimino-3,5-dimetil-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico, éster metílico, isómero A,

382809



el ácido 3-metil-6- $\left\{ \begin{array}{l} 7\text{-etil-4-hidroxi-6-hidroxiimino-3,5-} \\ \text{-dimetil-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-} \\ \text{-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil} \end{array} \right\}$ -salicí-
lico, éster metílico, isómero B,

5. el ácido 3-metil-6- $\left\{ \begin{array}{l} 7\text{-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-} \\ \text{-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-} \\ \text{-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil} \end{array} \right\}$ -acetil-
-salicílico, éster metílico,

10. el ácido 2-metoxi-3-metil-6- $\left\{ \begin{array}{l} 7\text{-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-} \\ \text{-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-} \\ \text{-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil} \end{array} \right\}$ -benzoico,
éster metílico,

15. 3-metil-2-(2-metil-propioniloxi)-6- $\left\{ \begin{array}{l} 7\text{-etil-4-hidroxi-} \\ \text{-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-} \\ \text{-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]} \\ \text{-heptil} \end{array} \right\}$ -benzoato de amonio,

20. 3-metil-2-nicotinoiloxi-6- $\left\{ \begin{array}{l} 7\text{-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-} \\ \text{-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-} \\ \text{-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil} \end{array} \right\}$ -benzoato
de amonio,

ácido 5-nitro-3-metil-6- $\left\{ \begin{array}{l} 7\text{-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-} \\ \text{-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-} \\ \text{-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil} \end{array} \right\}$ -salicí-
lico, sal sódica.

382809

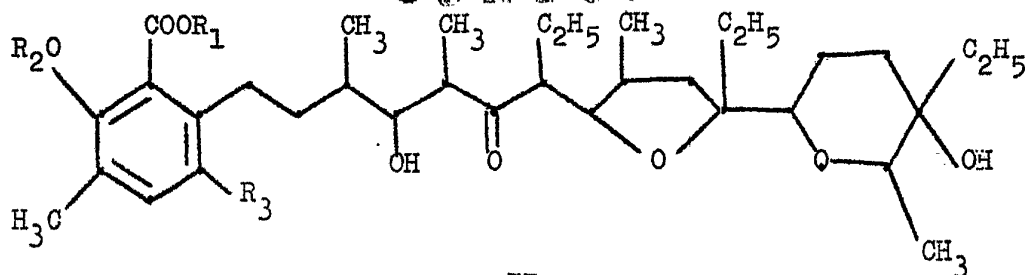


- ácido 5-amino-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-
-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-
-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico,
5. ácido 5-acetamido-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-
-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-
-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicí-
lico,
10. ácido 5-acetamido-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-
-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-
-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-acetil-sali-
cílico,
- ácido 5-diazo-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-
oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-
-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico,
15. ácido 5-fenilazo-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-
-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-
-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico,
- ácido 2-benzoiloxi-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-
-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-
-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-benzoico.
- 20.

Un grupo preferido de los compuestos englobados en el ámbito de la fórmula II son los de la fórmula



382809



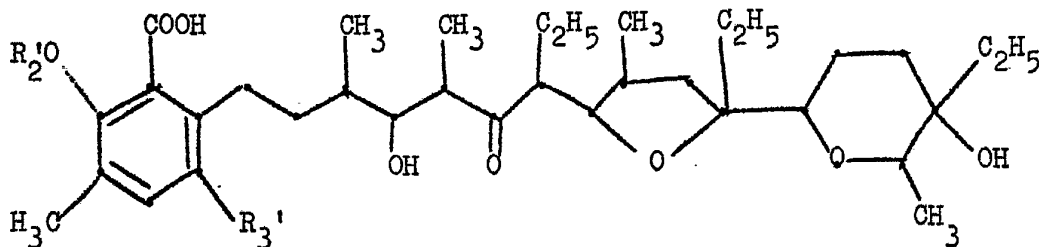
II-a

en la que R_1 a R_3 tienen el mismo significado que se ha indicado antes,

5. y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula II-a que son ácidos.

Un grupo de la máxima preferencia entre los compuestos englobados en el ámbito de la fórmula II son los de

10. la fórmula



II-b

15. en la que R_2' es hidrógeno o alcancilo inferior, R_3' es hidrógeno o halógeno y uno a lo menos de los símbolos R_2' o R_3' es distinto de hidrógeno,

382809



y las sales respectivas farmacéuticamente aceptables.

Representativos de los compuestos de la fórmula

II-b son:

5. ácido 3-metil-6- { 7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-
-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-
-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil } -acetil-
-salicílico, sal sódica,
10. ácido 3-metil-2-propioniloxi-6- { 7-etil-4-hidroxi-3,5-
-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-
-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil } -
benzoico, sal sódica,
15. ácido 2-butililoxi-3-metil-6- { 7-etil-4-hidroxi-3,5-
-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-me-
til-2-tetrahidrofuril]-heptil } -benzoico, sal sódica.
- ácido 5-bromo-3-metil-6- { 7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-
-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-
-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil } -salicí-
lico, sal sódica,
20. ácido 5-yodo-3-metil-6- { 7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-
-oxo-7-[5-etil-2-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-
-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil } -salicílico,
sal sódica,



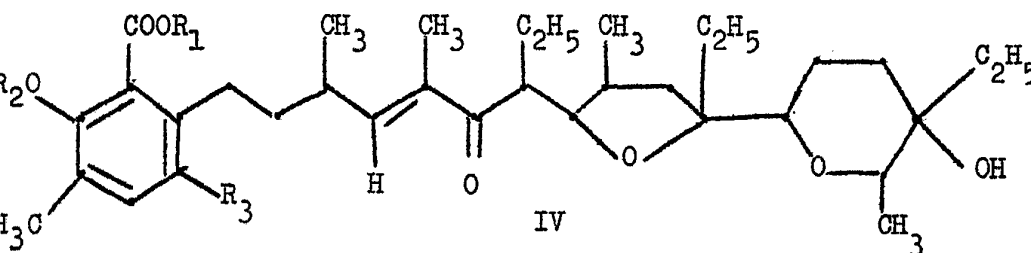
382809

ácido 6-cloro-3-metil-6- $\left\{ \begin{array}{l} 7\text{-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-} \\ 6\text{-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-} \\ \text{-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil} \end{array} \right\}$ -salicílico

y

5. ácido 5-bromo-3-metil-6- $\left\{ \begin{array}{l} 7\text{-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-} \\ 6\text{-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-} \\ \text{-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil} \end{array} \right\}$ -acetil-salicílico, sal sódica.

Este invento se refiere además a derivados deshidratados del antibiótico X-537A. Estos productos de deshidratación pueden representarse por la fórmula



15. en la que R_1 a R_3 tienen el mismo significado que antes,

y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula IV que son ácidos.

Representativos de los compuestos de la fórmula

20. IV son:

382809



ácido 3-metil-6-{7-etil-3,5-dimetil-6-oxo-7-(5-etil-3-metil-5-[5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-4-heptenil} -salicílico, sal sódica, isómero A,

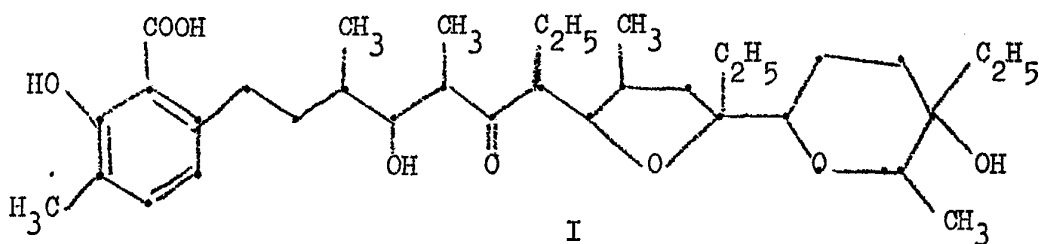
5. ácido 3-metil-6-{7-etil-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-4-heptenil} -salicílico, sal sódica, isómero B,

y

10. ácido 5-bromo-3-metil-6-{7-etil-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-4-heptenil} -salicílico, sal sódica.

El procedimiento de este invento para preparar

15. los nuevos compuestos de la fórmula V se caracteriza por someterse un compuesto de la fórmula



o una sal suya farmacéuticamente aceptable, por el orden de sucesión que se desee, a una o mas de las etapas de procedi-

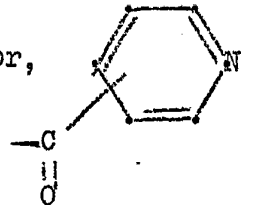
20. miento siguientes: (1) tratamiento con un agente esterifican-



te, lo que da un grupo de éster R_1 ; (2) tratamiento con un agente de alquilación inferior, para formar un compuesto de la fórmula V, en el que R_1 y/o R_2 son alquilo inferior; (3) tratamiento con un agente dador de un miembro de los

5.

grupos de alcanóilo inferior,



- benzóilo, y benzóilo substituido por un miembro del grupo constituido por halógeno, nitro y alquilo inferior, para
- 10. formar un compuesto de la fórmula V, en el que R_2 tiene el significado respectivo; (4) tratamiento con un agente halogenante, para formar un compuesto de la fórmula V, en el que R_3 es halógeno; (5) tratamiento con un agente nitrante, para formar un compuesto de la fórmula V, en el que R_3 es
- 15. nitro; (6) tratamiento con una sal diazónica de un compuesto elegido entre la anilina y la anilina substituida por un miembro del grupo constituido por halógeno, nitro, alquilo inferior y alcoxilo inferior, para formar un compuesto de la fórmula V, en el que R_3 se toma del grupo constituido por
- 20. fenilazo y fenilazo substituido por un miembro tomado del grupo constituido por halógeno, nitro, alquilo inferior y alcoxilo inferior (7) tratamiento con una sal de adición de ácido de la hidroxilamina, para formar un compuesto de la

382809



- fórmula V, en el que R_4 es hidroximino, o reducción para formar un compuesto de la fórmula V, en el que R_4 es hidroxilo, o tratamiento con un agente deshidratante, para formar un producto de deshidratación respectivo; después de lo cual,
5. si se desea, se reduce un grupo nitro presente a grupo amínico o, en presencia de un aldehído alquílico inferior, a un grupo alquilamínico inferior; si se desea, el grupo amínico así formado se somete a alquilación inferior o alcanoilación inferior o se convierte en un grupo diazoico por tratamiento con ácido nitroso o con un nitrito de alquilo inferior; y, si se desea, se convierte un ácido de la fórmula V obtenido en una sal respectiva farmacéuticamente aceptable.
- 10.

- Los derivados del antibiótico X-537A forman una
15. variedad de sales farmacéuticamente aceptables. Estas sales se preparan a partir de la forma de ácido libre de los derivados del antibiótico por métodos bien conocidos en la práctica; por ejemplo, mediante lavado del ácido libre en solución, con una base o una sal apropiada. Ejemplos de
20. tales sustancias básicas farmacéuticamente aceptables y capaces de formar sales para los fines de este invento son las bases de metal alcalino (como el hidróxido sódico, el hidróxido potásico, el hidróxido lítico, etc.), las bases de metal alcalinotérreo (como el hidróxido cálcico, el hidróxido bórico, etc.) y el hidróxido amónico. Las sales de
- 25.



382809

metal alcalino o alcalinotérreo aptas para formar sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir aniones tales como carbonatos, bicarbonatos y sulfatos.

- Los compuestos de la fórmula V, o sea los compuestos de las fórmulas II, III y IV, pueden prepararse siguiendo una diversidad de procedimientos. La elección del procedimiento dependerá del lugar o los lugares de la molécula antibiótica en la que deba efectuarse la sustitución. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula I o los compuestos de las fórmulas II y IV anteriores en los que R_1 es hidrógeno pueden ser convertidos en los respectivos compuestos de las fórmulas II o IV anteriores, en los que R_1 es alquilo inferior, fenilo o fenilo substituido por técnicas de esterificación convencionales. Representativos de los compuestos que pueden realizar la esterificación son los alcanoles inferiores (como el etanol, el metanol, el propanol, etc.) y los alcoholes aromáticos (como el fenol, los p-halofenoles, el p-nitrofenol, el o-nitrofenol, el trimetoxifenol, etc.).
- El compuesto de la fórmula I o los compuestos de las fórmulas II y IV en los que R_1 y/o R_2 son hidrógeno pueden ser convertidos en los respectivos compuestos en los que R_1 y/o R_2 son alquilo inferior por tratamiento con un agente alquilante. De preferencia, la sustitución se lleva a cabo disolviendo un compuesto de la fórmula

382809

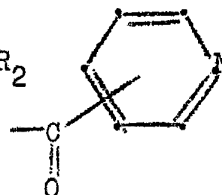


- la I o un compuesto de las fórmulas II o IV anteriores, en los que R_1 y/o R_2 son hidrógeno, en un disolvente orgánico inerte (como la N,N-dimetilformamida). A la solución resultante se añade un agente de alquilación, como un haluro de alquilo inferior (por ejemplo, yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de propilo, etc.) o un sulfato de dialquilo inferior (por ejemplo, sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, etc.). La mezcla reaccional se deja reposar a temperatura del orden de unos 20° a unos 50°, y lo más preferentemente a la temperatura del ambiente. Cuando resulta ventajoso, la reacción se efectúa en presencia de un catalizador, el cual puede ser un óxido de metal noble (como el óxido de plata, etc.)
- 5.
- 10.
- El compuesto de la fórmula I o un compuesto de las fórmulas II o IV anteriores que lleve hidrógeno en R_2 pueden ser provistos de un grupo alcanoílico inferior por medio de cualquier agente, usual y de asequibilidad conveniente, que proporcione grupos alcanoílicos inferiores. Representativos de tales agentes suministradores de grupos alcanoílicos inferiores son los anhídridos de ácido (como el anhídrido acético, el anhídrido propiónico, etc.) y los cloruros de ácido (como el cloruro de acetilo, el cloruro de propionilo, el cloruro de butirilo, etc.)
- 15.
- 20.
- De manera análoga pueden introducirse grupos R_2 benzoílicos (que pueden estar substituidos por halógeno,
- 25.

= 18 =
382809



nitro o alquilo inferior) o grupos R_2



5. Los compuestos de las fórmulas II o IV anteriores, en los que R_3 es halógeno, pueden prepararse a partir del compuesto de la fórmula I o de un compuesto de las fórmulas II o IV anteriores, en los que R_3 sea hidrógeno, por cualquier técnica de halogenación de asequibilidad conveniente.
10. Entre los muchos procedimientos aptos para este fin, cabe incluir la bromación que utiliza bromo, la cloración que utiliza cloro o la yodación que utiliza monocloruro de yodo, etc.
- Los compuestos de las fórmulas II o IV anteriores, en los que R_3 es nitro pueden prepararse tratando el compuesto de la fórmula I o un compuesto de las fórmulas II o IV anteriores en los que R_3 es hidrógeno con un agente nitrante, como el ácido nítrico, en presencia de ácido acético glacial. El compuesto nitro resultante puede hidrogenarse en presencia de cualquier sistema reductor apropiado, como uno que incluya níquel de Raney, para formar el respectivo compuesto en que R_3 es amino. Se comprende, desde luego, que cuando está implicado un compuesto de la fórmula IV anterior, debe procederse a una selección cuidadosa del sistema reductor para reducir el grupo nitro de R_3 sin afectar al enlace doble presente en el radical heptenílico.
- 15.
- 20.
- 25.

382809



- Si se desea, los compuestos de la fórmula II, en que R_3 es amino, preparados tal como se ha descrito en el párrafo precedente, pueden ser convertidos en la respectiva sal de diazonio de la fórmula III anterior, por tratamiento con ácido nitroso o nitritos de alquilo inferior (por ejemplo, nitrito de amilo), seguido, si se desea, por un haluro cuproso (por ejemplo, cloruro cuproso). La formación de la sal de diazonio puede efectuarse preparando primeramente una solución de un compuesto de la fórmula II anterior, en que R_3 es amino, en un ácido mineral diluido (como ácido sulfúrico acuoso, ácido clorhídrico acuoso, etc.). Luego se trata esta solución con ácido nitroso. De preferencia, el ácido nitroso se aporta añadiendo a dicha solución una solución acuosa de un nitrito de metal alcalino (preferentemente, nitrito sódico). El tratamiento con ácido nitroso se efectúa de preferencia a la temperatura del ambiente o por debajo de ella, para que la reacción no se desarrolle con excesiva energía. Así pues, se prefieren las temperaturas entre -5° y 25°C .
- Los compuestos de la fórmula II o IV anteriores en los que R_3 es amino pueden ser convertidos en los respectivos compuestos en los que R_3 es alquilamino inferior por procedimientos de alquilación convencionales. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar la sal sódica de un compuesto de las fórmulas II o IV en que R_3 es amino con un equivalente molar de un haluro de alquilo inferior, para obtener un compuesto de las
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



382809

fórmulas II o IV en que R_3 es alquilamino inferior. Para los fines de este procedimiento, pueden usarse haluros de alquilo inferior (como yoduro de metilo o bromuro de etilo) o sulfatos (como sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, etc.).

5. En un procedimiento alternativo, los compuestos de las fórmulas II y IV anteriores, en que R_3 es alquilamino inferior pueden prepararse por reducción del grupo nitro de compuestos de las fórmulas II y IV anteriores, en los que R_3 es nitro, en presencia de un aldehído de alquilo inferior y preferentemente, en presencia de hidrógeno y de un catalizador de la hidrogenación (como el níquel de Raney).

10. Los compuestos de las fórmulas II y IV anteriores, en los que R_3 es amino, pueden también convertirse en los respectivos compuestos, en los que R_3 es alcancilamino inferior, por tratamiento de los respectivos compuestos en los que R_3 es amino, con un agente suministrador de grupo alcanoílico inferior. Representativos de los agentes suministradores de grupo alcanoílico inferior son los anhídridos de ácido (como el anhídrido acético, el anhídrido propiónico, el anhídrido butírico, etc.) y los cloruros de ácido (como el cloruro de acetilo, el cloruro de propionilo, el cloruro de butirilo, etc.). De conveniencia, esta reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico inerte
15. (como la piridina, etc.).
- 20.
- 25.

= 21 =
382809



- Los compuestos de las fórmulas II o IV en los que R_3 es un grupo fenilazoico o un grupo fenilazoico sustituido pueden prepararse a partir del compuesto de la fórmula I o de un compuesto de las fórmulas II o IV anteriores, en que R_3 sea hidrógeno, por tratamiento de ellos con una sal de diazonio obtenida de una sal de adición de ácido de la anilina o de derivados de ésta correspondientemente sustituidos, como p-cloroanilina, p-nitroanilina, p-alquilanilina inferior, p-alcoxianilina inferior, etc. De preferencia esta reacción se
5. lleva a cabo añadiendo una solución ácida de la anilina o del derivado sustituido de ésta a una solución acuosa de nitrito sódico, para formar la sal de diazonio, y añadiendo luego la solución resultante que contiene la sal de diazonio a una solución alcohólica del compuesto de la fórmula I o de un com-
10. puesto de las fórmulas II o IV en que R_3 es hidrógeno. De conveniencia, la reacción se efectúa en frío; por ejemplo, a temperaturas entre -10° y $+15^\circ$, y lo más preferentemente entre -5° y $+5^\circ$.
- 15.

- Los compuestos de la fórmula II anterior en que R_4 es un grupo $=N-OH$ pueden prepararse a partir del compuesto de la fórmula I o un compuesto respectivo de la fórmula II anterior en que R_4 es un grupo $\overset{O}{\parallel}$, por tratamiento del compuesto que contiene la cetona con una sal de adición de ácido de la hidroxilamina en exceso molar. De preferencia se usa la sal
20. clorhidrato. El procedimiento se lleva a cabo de preferen-
- 25.

382809



cia en presencia de piridina.

- El grupo cetónico presente en el compuesto de la fórmula I o en un compuesto de la fórmula II en el que R_4 sea =O puede ser reducido al respectivo compuesto de la fórmula II en el que R_4 es -OH. Por ejemplo, puede tratarse el material de partida con un borohidruro metalalcalino (como borohidruro sódico, borohidruro potásico, etc.). De preferencia, la reducción se efectúa en presencia de un disolvente orgánico inerte. Entre los disolventes orgánicos inertes aptos para este fin cabe incluir los alcoholes inferiores (como el metanol, el etanol, el propanol, el butanol, etc.), los éteres (como el éter dietílico, el éter metilético, el dioxano, etc.) y disolventes orgánicos de tipo semejante.
5. Los compuestos de la fórmula IV pueden prepararse a partir del compuesto de la fórmula I o de un compuesto de la fórmula II anterior, en el que R_4 sea =O, por tratamiento de dicho compuesto con un agente deshidratante. Los agentes deshidratantes aptos para usar en la preparación de los compuestos de la fórmula IV anterior según un amplio aspecto del procedimiento de este invento pueden representarse por los agentes deshidratantes ácidos (por ejemplo, ácidos minerales, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico o el ácido fosfórico). También pueden utilizarse como agentes deshidratantes las bases inorgáni-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

382809



cas, como los hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, el hidróxido sódico, el hidróxido potásico y el hidróxido lítico), y los hidróxidos de metal alcalinotérreo (como el hidróxido cálcico, el hidróxido bórico, etc.). Se
5. prefiere una base inorgánica de metal alcalino (como el hidróxido sódico).

En una modalidad del procedimiento de deshidratación, el compuesto de la fórmula I o un compuesto de la fórmula II anterior, en que R_4 es =0, se añade a un disolvente orgánico inerte (como p-dioxano). A la mezcla resultante se agrega una solución acuosa del agente deshidratante (de preferencia, hidróxido sódico acuoso) y se deja reposar la mezcla. Aunque la temperatura no es un aspecto crítico de esta modalidad del procedimiento, resulta preferible efectuar la deshidratación a temperatura desde unos
10. 20° hasta unos 50° y lo más preferentemente a la temperatura del ambiente. La mezcla puede ser mantenida en tales condiciones por un período de una a varias horas, y se prefiere
15. una duración de unas siete horas. Luego puede aislarse y purificarse el producto deseado de la mezcla resultante que
20. contiene ambos isómeros, empleando para ello técnicas usuales tales como la recristalización o la cromatografía.

Los compuestos de la fórmula V, o sea los compuestos de las fórmulas II y IV, por ejemplo en su forma
25. cristalina, incluida la forma de sus sales farmacéuticamente



382809

aceptables, y los compuestos de la fórmula III son útiles tanto para la profilaxis como para la terapéutica de la coccidiosis en las aves de corral. La coccidiosis es una enfermedad causada por un parásito protozoario microscópico

5. perteneciente al género Eimeria. Los compuestos de este invento son especialmente útiles por su gran actividad contra las infecciones simples y múltiples, o sea las infecciones causadas por una sola especie o por una combinación de especies. Siguiendo los procedimientos normales para la de-

10. terminación de la actividad coccidiostática, los compuestos de las fórmulas II, III y IV se administraron a polluelos en diversos niveles con la alimentación y el resultado fue demostración de que estos compuestos son coccidiostáticos activos. Por ejemplo, compuestos tales como:

15. ácido 3-metil-6- {7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-
-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-
-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil} -acetyl-
-salicílico, sal sódica.

20. ácido 3-metil-2-propioniloxi-6- {7-etil-4-hidroxi-3,5-
dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-
-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}
-benzoico, sal sódica,

ácido 2-butiloxi-3-metil-6- {7-etil-4-hidroxi-3,5-
-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-



382809

-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil }
-benzoico, sal sódica,

y

5. ácido 5-bromo-3-metil-6- { 7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-
-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-
-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil } -salicílico,
sal sódica,

manifiestan actividad coccidiostática en los polluelos
en un nivel de 0,03% en la alimentación.

10. Además, los compuestos de la fórmula V, o sea
los compuestos de las fórmulas II y IV, por ejemplo en
su forma cristalina, incluida la forma de sus sales farma
céuticamente aceptables, y los compuestos de la fórmula
15. III son útiles como agentes antibacterianos. Siguiendo los
procedimientos normales para determinar la actividad antibac
teriana, compuestos de este invento tales como:

(-)-3-metil-6- { 7-etil-4-hidroxi-6-hidroxiimino-3,5-dimetil-
-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidro
piranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil } -salicílico, sal hidro-
20. xilamónica,

ácido 5-bromo-3-metil-6- { 7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-
-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-
-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil } -salicílico,
sal sódica.



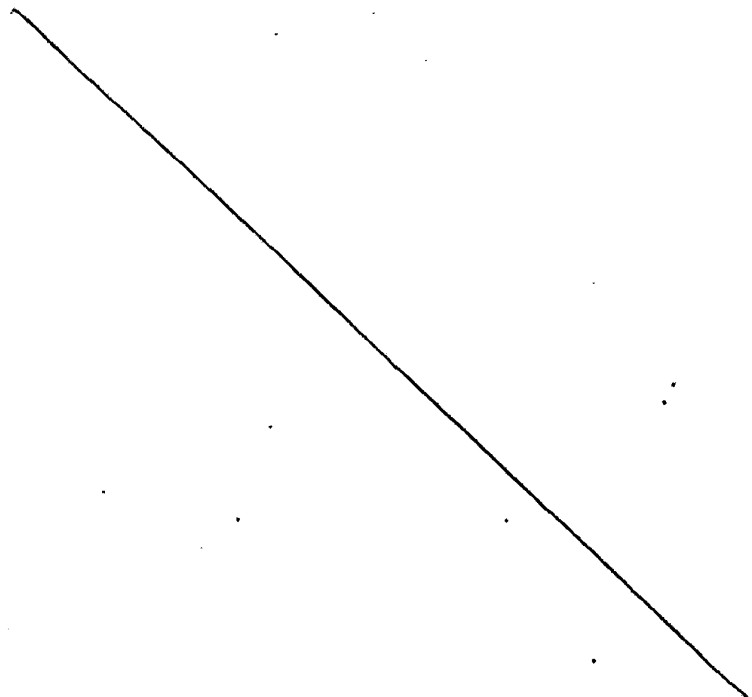
382809

ácido 5-nitro-3-metil-6- { 7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil } -salicílico, sal sódica, y

5. ácido 5-yodo-3-metil-6- { 7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-2-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil } -salicílico, sal sódica,

muestran actividad in vitro contra el E. Bacillus.

10. El invento se ilustra además con los ejemplos que siguen. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.





382809

EJEMPLO 1

Preparación de ácido 3-metil-6-{ 7-etil-4-hidroxi-3,5-di-
metil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-
-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil } -salicílico
5. (antibiótico cristalino X-537A)

Se cultivó el organismo *Streptomyces* en cultivo sumergido aireado, en frascos sacudidos. Se ajustó el pH del caldo por adición de solución de hidróxido potásico a 6,5-7,5, y luego se esterilizó el caldo. Se utilizó un depósito de fermentación con 5 a 10% de inóculo constituido por cultivo sumergido de tres días, procedente de frascos aireados. El medio contenía 2% de harina de soja, 2% de azúcar moreno y 0,5% de K_2HPO_4 . La fermentación se efectuó a 28°C, con presión de aire positiva y con corrientes de aire de 5 a 10 pies cúbicos por minuto para 40 a 80 galones de carga líquida. El caldo se cosechó al cabo de 4 a 6 días de fermentación, se filtró y se recuperó el antibiótico por extracción. La extracción se efectuó así:

Se filtraron 204 litros de caldo y se suspendió la torta húmeda del filtro en 100 litros de acetato de butilo. Se agitó la mezcla por una noche, a la temperatura del ambiente, y luego se la filtró, se separó la capa acuosa y se desechó ésta. La solución de acetato de butilo, que en el ensayo dio 30 millones de unidades de bacilo E, se



382809

concentró en vacío hasta 3 litros, se lavó con solución al 10% de carbonato sódico y se secó con sulfato sódico anhidro.

- Por ulterior concentración hasta 300 cc y dilución con 350 cc de éter de petróleo (de punto de ebullición, 50 a 60°C), se separaron 41 g de material sólido, que dio en el ensayo 25 millones de unidades de bacilo E. Este material sólido se extrajo luego en un aparato Soxhlet con 4 litros de éter de petróleo (punto de ebullición, 50 a 60°C) por 40 horas. Se secó el extracto en vacío, se suspendió el residuo cristalino en éter de petróleo y se filtró, lo que dio 24,49 g de una mezcla de la sal y la forma de ácido libre del ácido 3-metil-6- $\left\{7\text{-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}\right\}$ -salicílico.
5. Las aguas madres del sólido dieron 5,73 gramos suplementarios del antibiótico.
10. Después de recristalización en éter/éter de petróleo, se disolvió en éter este material, que contenía sodio, y se le lavó con ácido sulfúrico diluido para convertirlo en el ácido libre. La separación del éter dejó un residuo oleoso, que, cristalizado en etanol, dio ácido 3-metil-6- $\left\{7\text{-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}\right\}$ -salicílico puro. Varias recristalizaciones en etanol no cambiaron el punto de fusión, que se mantuvo impreciso a 100-109°C.
15. 20. 25.

382809



EJEMPLO 2

Preparación de ácido 3-metil-6-{7-etil-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-4-heptenil}-salicílico sal sódica, isómero A.

5. A una solución de 10 g del antibiótico cristalino X-537A en 100 cc de p-dioxano se añadieron 200 cc de hidróxido sódico acuoso al 10% y se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente. Al cabo de 7 horas, la mezcla que se había separado en dos fases, se la extrajo por dos veces con un volumen igual de éter. Los extractos etéreos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron hasta un aceite viscoso, que cristalizó parcialmente con el reposo. Se separaron los cristales por adición de éter y filtración y la recristalización de una muestra en éter dió agujas incoloras de ácido 3-metil-6-{7-etil-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-4-heptenil}-salicílico, sal sódica, isómero A; punto de fusión, 220° , $[\alpha]_D^{25} -19,96^\circ$ (1% en CH_3OH).
- 10.
- 15.



382809

EJEMPLO 3

Preparación de ácido 3-metil-6-{7-etil-3,5-dimetil-6-oxo-
-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetra
hidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-4-heptenil}-salicílico,
5. sal sódica, isómero B

- Se evaporó hasta sequedad el filtrado etéreo
obtenido en el Ejemplo 2, se le disolvió en hexano y
se le cromatografió en una columna de Florisil (200 g)
10. utilizando elución en gradiente de 2 litros de hexano/
éter (1:1) a 2 litros de éter/acetona (1:1). Se desechó
la primera fracción eluida. La segunda fracción fue una
mezcla que, concentrada y tratada con acetato de etilo,
dió una cosecha adicional de ácido 3-metil-6-{7-etil-
15. 3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-
6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-4-hep-
tenil}-salicílico, sal sódica, isómero A. La cromatogra-
fía del filtrado en gel de sílice utilizando elución
en gradiente de cloruro de metileno a acetona dió el
20. segundo componente de la mezcla, en forma de un aceite,
que cristalizó con el reposo dando ácido 3-metil-6-
-7-etil-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-
-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-
-4-heptenil}-salicílico, sal sódica, isómero B; punto
de fusión, 125°; $[\alpha]_D^{25} +27,64^\circ$ (1% en CH₃OH).
25.



382809

EJEMPLO 4

Preparación de ácido 5-bromo-3-metil-6-{7-etil-3,5-dime-
til-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-
-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuryl]-4-heptenil}

5. salicílico, sal sódica.

En 1,34 g del antibiótico cristalino X-537A en disulfuro de carbono (25 cc) se instiló una solución de bromo (0,12 cc) en disulfuro de carbono (10 cc). Se dejó la mezcla reaccional por una noche en corriente de nitrógeno, para eliminar el CS₂, y se disolvió en acetato de etilo el residuo, que contenía la forma de ácido libre del producto final deseado. Después de lavar sucesivamente con bisulfito sódico acuoso y carbonato sódico saturado, se secó (Na₂SO₄) la solución de acetato de etilo y se la evaporó bajo presión reducida. La cristalización en cloruro de metileno/hexano dió agujas incoloras de ácido 5-bromo-3-metil-6-{7-etil-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuryl]-4-heptenil}-salicílico, sal sódica, de punto de fusión 235°, [alfa]_D²⁵ +9,63°(1% en DMSO).



382809

EJEMPLO 5

Preparación de ácido 5-bromo-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico, sal sódica.

5.

En una solución de 1,53 g de la sal sódica del antibiótico X-537A en 30 cc de disulfuro de carbono se instiló una solución de 0,14 cc de bromo y 10 cc de disulfuro de carbono, a -5° y en 10 minutos. Se eliminó el disolvente en corriente de nitrógeno y a la temperatura del ambiente (unas 2 horas), se purificó el residuo disolviéndolo en acetato de etilo y se lavó la solución sucesivamente con bisulfito sódico saturado acuoso y carbonato sódico. Después de secar (Na₂SO₄), se evaporó la solución bajo presión reducida y el residuo, cristalizado en acetato de etilo, dió ácido 5-bromo-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico, sal sódica, en forma de cubos incoloros, de punto de fusión 185°, [alfa]_D²⁵ -7,36° (1% en metanol).

10.

15.

20.

EJEMPLO 6

Preparación de ácido 3-metil-6-{4,6-dihidroxi-3,5-dimetil-7-etil-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico.

25.



382809

- A una solución de 10 g del antibiótico cristalino X-537A en 500 cc de etanol absoluto se añadieron 1,36 g de NaBH_4 . Se siguió la reacción por examen con cromatografía de capa delgada (gel de sílice - CHCl_3 /acetona 8:2) y se la continuó por una noche después de añadir 1,0 g más de NaBH_4 . A la mañana siguiente se eliminó el disolvente bajo presión reducida, se diluyó con cloruro de metileno el aceite denso, se lavó con ácido clorhídrico diluido, se secó (Na_2SO_4) y se concentró hasta una espuma sólida. El sólido, de color ligeramente rosado, se cromatografió en una columna de 500 g de gel de sílice, eluyendo con 2 litros de hexano/cloruro de metileno (1+1), 2 litros de cloruro de metileno y 2 litros de cloruro de metileno/éter (1+1). Por cromatograma de capa delgada se obtuvieron fracciones de 250 cc, y las fracciones 13 a 17 se centrifugaron, se concentraron hasta un sólido amarillo y se volvieron a cromatografiar en una columna de 150 g de Florisil, eluyendo con un gradiente de hexano a acetona. Las fracciones que contenían ácido 3-metil-6-{4,6-dihidroxi-3,5-dimetil-7-etil-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico se centrifugaron y se concentraron hasta volumen reducido, del que se recuperaron cristales de ácido 3-metil-6-{4,6-dihidroxi-3,5-dimetil-7-etil-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.



382809

puro, de punto de fusión 151-153°. De las aguas madres cristalizó material adicional; $[\alpha]_D^{25} +0,83$ (0,60% en CH₃OH).

EJEMPLO 7

5. Preparación de éster metílico de ácido 2-metoxi-3-metil-6-7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-benzoico
10. Se agitó por una noche una solución de 5 g del antibiótico cristalino X-537A en 50 cc de N,N-dimetilformamida con 6 g de óxido de plata y 50 cc de yoduro de metilo. Después del ensayo (cromatograma de capa delgada en gel de sílice-benceno/acetona, 9:1), se añadieron 5 g más
15. de óxido de plata y 10 cc de yoduro de metilo. Al cabo de 48 horas se separó por filtración los sólidos y se diluyó el filtrado con agua y cloruro de metileno. Se separó el disolvente, se le eliminó bajo presión reducida y se separó el resto de la N,N-dimetilformamida
20. por lavado con agua de una solución etérea. Se cromatografió la capa etérea en una columna de 140 g de Florisil, eluyendo con un gradiente entre hexano (1 litro) y acetona (1 litro). Las fracciones que contenía el producto se centrifugaron y concentraron hasta un aceite límpido,
25. que pudo destilarse a 165° y 0,05 mm, para obtener éster

382809



5. metílico puro de ácido 2-metoxi-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-benzoico, $[\alpha]_D^{25} -10,79^{\circ}$ (1% en CH₃OH).

EJEMPLO 8

10. Preparación de ácido 3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-acetil-salicílico, sal sódica.

15. A una solución de 6,12 g del antibiótico cristalino X-537A en 10 cc de piridina seca se añadieron 2 cc de anhídrido acético. Al cabo de 2 horas se agregaron a la solución reaccional 10 g de hielo y se lavó la mezcla resultante en un embudo separador, con acetato de etilo y ácido clorhídrico 1-n. Se lavó la solución de acetato de etilo con ácido clorhídrico 1-n hasta que se hubo eliminado toda la piridina y luego se lavó la solución de acetato de etilo con solución saturada de carbonato sódico, se la secó (Na₂SO₄) y se la evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno y se evaporó la solución en baño de vapor, con adiciones de hexano, hasta que se inició la cristalización. El enfriamiento
- 20.



382809

5. hasta 0° dió ácido 3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-acetil-salicílico, sal sódica, en forma de agujas blancas, de punto de fusión 186-187° [alfa]_D²⁵ -18,75° (1% en CH₃OH).

EJEMPLO 9

10. Preparación de ácido (-)-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-6-hidroxiimino-3,5-dimetil-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico, sal hidroxilamónica.

15. Se calentó en reflujo por 60 horas una mezcla de 10 g del antibiótico cristalino X-537A y 5 g de clorhidrato de hidroxilamina en 50 cc de etanol, que contenía 5 cc de piridina. Se evaporó la solución hasta sequedad y se añadieron 5 cc de agua. Luego se trituró el producto sólido, se le filtró y se le recrystalizó en etanol acuoso, lo que dió ácido (-)-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-6-hidroxiimino-3,5-dimetil-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico,
20. sal hidroxilamónica, de punto de fusión 168-170°, [alfa]_D²⁵ -12,34° (1% en sulfóxido de dimetil).

382809

EJEMPLO 10

- Preparación de ácido (+)-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-6-hidroxiimino-3,5-dimetil-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico, sal sódica, y de ácido (-)-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-6-hidroxiimino-3,5-dimetil-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico, sal sódica.
- 5.
10. Se calentó en reflujo por 60 horas una mezcla de 10 g del antibiótico cristalino X-537A y 5 g de clorhidrato de hidroxilamina en 50 cc de etanol, que contenía 5 cc de piridina. Se evaporó la solución hasta sequedad y se la trató con una mezcla de ácido clorhídrico 1-n y acetato de etilo. Se lavó la capa de acetato de etilo con ácido clorhídrico 1-n hasta que se hubieron eliminado toda la piridina y la hidroxilamina. Luego se la trató con una solución acuosa saturada de carbonato sódico, se separó y se secó (Na_2SO_4). Después de evaporar hasta sequedad,
- 15.
20. se cristalizó el residuo fraccionadamente en etanol. La primera fracción resultó ser, según el cromatograma de capa delgada en gel de sílice utilizando benceno/metanol (9:1) como disolvente, la sal sódica de la oxima aislada antes en el Ejemplo 9 en forma de su sal hidroxilamónica. La re-
25. cristalización en CH_2Cl_2 /hexano dió prismas blancos de ácido (-)-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-6-hidroxiimino-3,5-dimetil-



382809

5. -7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropirani)-2-tetrahidrofuril]-heptil} -salicílico, sal sódica, de punto de fusión 173-174°, $[\alpha]_D^{25}$ -11,99° (1% en metanol). La segunda cosecha aislada por cristalización fraccionada de la sal sódica bruta de la oxima resultó ser un isómero del ácido (-)-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-6-hidroxiimino-3,5-dimetil-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropirani)-2-tetrahidrofuril]-heptil} -salicílico, sal sódica. La recristalización en CH₂Cl₂/hexano dió agujas blancas de ácido (+)-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-6-hidroxiimino-3,5-dimetil-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropirani)-2-tetrahidrofuril]-heptil} -salicílico, sal sódica, de punto de fusión 220°C, $[\alpha]_D^{25}$ +27,16° (1% en metanol).

EJEMPLO 11

20. Preparación de éster metílico de ácido 3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-6-hidroxiimino-3,5-dimetil-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropirani)-2-tetrahidrofuril]-heptil} -salicílico, isómero A.

25. Se trató con ácido clorhídrico 1-n una solución de 3,55 g de ácido (-)-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-6-hidroxiimino-3,5-dimetil-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropirani)-2-tetrahidrofuril]-heptil} -salicílico, sal sódica, en 100 cc de cloruro de metileno. Se separó

382809



la capa de disolvente, se la lavó con agua y se la concentró bajo presión reducida hasta un sólido. Una porción (1,3 g) del sólido, igual a 2,15 milimoles se disolvió en éter y se trató con 4,25 milimoles de una solución etérea de diazometano. Al cabo de una hora se eliminó el disolvente bajo presión reducida, lo que dejó un aceite que, con el reposo en alto vacío, se solidificó dando éster metílico de ácido 3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-6-hidroxiimino-3,5-dimetil-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico, isómero A, $[\alpha]_D^{25} +5,77$ (1,03% en CH₃OH).

EJEMPLO 12

Preparación de éster metílico de ácido 3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-6-hidroxiimino-3,5-dimetil-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico, isómero B

Se lavó con ácido clorhídrico 1-n una solución de 1,77 g de ácido (+)-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-6-hidroxiimino-3,5-dimetil-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico, sal sódica, en 100 cc de cloruro de metileno. Se separó la capa de disolvente, se la lavó con agua y se la concentró a presión reducida, hasta un sólido. Se disolvió en éter una porción (1,48 g) del sólido, igual 2,45 milimoles, y



382809

- se trató con 5 milimoles de una solución de diazometano en éter. Al cabo de una hora se eliminó el disolvente bajo presión reducida, lo que dejó un aceite que, después de reposo bajo presión fuertemente reducida, se solidificó dando éster metílico de ácido 3-metil-6- {7-etil-4-hidroxi-6-hidroxiimino-3,5-dimetil-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil } -salicílico, isómero B, $[\alpha]_D^{25} +32,63^\circ$ (1,01% en CH_2OH).
- 5.
10. EJEMPLO 13
- Preparación de ácido 5-yodo-3-metil-6- {7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil } -salicílico, sal sódica.
15. Se trató con 980 mg de monoclóruo de yodo (fracción a 97-99° recién destilada), una solución de 1,8 g del antibiótico cristalino X-537A en 50 cc de ácido acético glacial. Se mezcló el monoclóruo de yodo con 5 cc de ácido acético y se añadió a la reacción despacio, en un período de 15 minutos. Después de 15 minutos más, se agregó despacio agua (100 cc) y se extrajo la mezcla con éter. Se separó la capa de disolvente y se la lavó sucesivamente con soluciones acuosas de bisulfito sódico, bicarbonato sódico y carbonato sódico. Se secó el disolvente (Na_2SO_4) y, después de concentrar y cris-
- 20.
- 25.

382809



- talizar, se recuperó por filtración el producto, ácido 5-yodo-3-metil-6- {7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil} -salicílico, sal sódica. La recristalización en acetato de etilo dió ácido 5-yodo-3-metil-6- {7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil} -salicílico, sal sódica, de punto de fusión 222,5-223°, $[\alpha]_D^{25} -48,7^\circ$ (1% en CHCl_3).
- 5.
- 10.

- Alternativamente, pudo prepararse ácido 5-yodo-3-metil-6- {7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil} -salicílico, sal sódica, por tratamiento del antibiótico cristalino X-537A (1 milimol) con yodo (1 milimol) y morfolina (3 milimoles). La reacción se completó de ordinario en 5 días y el producto, purificado por cromatografía, resultó idéntico al anterior.
- 15.

20. EJEMPLO 14

Preparación de ácido 3-metil-6- {7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil} -acetil-salicílico, éster metílico.

382809



- Se trataron con éter (30 cc) y con ácido clorhídrico 1-n (30 cc) 1,344 g (2 milimoles) de ácido 3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-acetil-salicílico, sal sódica.
5. Se sacudió la mezcla en un embudo separador hasta que se hubo disuelto todo el material de partida y luego se lavó la capa etérea dos veces con agua y se la trató con 20 cc (5 milimoles) de solución etérea de diazometano.
10. Después de secar (Na_2SO_4), se evaporó la solución, lo que dió éster metílico de ácido 3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-acetil-salicílico, en forma de un aceite;
15. $[\alpha]_D^{25} +0,99^\circ$ (1% en metanol).

EJEMPLO 15

20. Preparación de ácido 5-bromo-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-acetil-salicílico, sal sódica.

25. A una solución de 2,11 g de la sal sódica del ácido 5-bromo-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico

382809



- en 20 cc de piridina seca se añadieron 0,66 cc de anhídrido acético. Después de 4 horas a la temperatura ambiente, se diluyó la mezcla reaccional con agua helada que contenía 40 cc de ácido clorhídrico y acetato de etilo.
5. Se separó el acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1-n hasta eliminar la piridina y luego se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y se secó sobre Na_2SO_4 . Se evaporó el acetato de etilo hasta 25 cc, del cual se recuperó por filtración:
10. ácido 5-bromo-3-metil-6- $\left\{7\text{-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}\right\}$ -acetil-salicílico, sal sódica, de punto de fusión $213\text{-}215^\circ$, $[\alpha]_D^{25} -3,5^\circ$ (1% en metanol). De las aguas madres se recuperó una cosecha suplementaria del producto deseado después de cristalización en cloruro de metileno/hexano.
- 15.

EJEMPLO 16

- Preparación de ácido 5-nitro-3-metil-6- $\left\{7\text{-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}\right\}$ -salicílico, sal sódica.
- 20.

A una solución de 2 g del antibiótico cristalino X-537A en 75 cc de ácido acético glacial se añadió 1 cc

382809



- de ácido nítrico concentrado y, después de agitar por $\frac{1}{2}$ hora, se añadió un volumen igual (75 cc) de agua. Se extrajo con éter el precipitado amorfo y amarillo resultante, se lavó la capa etérea con carbonato sódico hasta que se hubo eliminado todo el ácido acético y, después de
5. secar (Na_2SO_4), se eliminó el éter bajo presión reducida, lo que dió 2,4 g de un sólido amarillo. El tratamiento con cloruro de metileno seguido por filtración dió un producto cristalino, que se desechó. Se
10. concentró bajo presión reducida el filtrado de cloruro de metileno y se le cromatografió en una columna de sílice (20 g) utilizando como eluente cloruro de metileno que contenía 1% de metanol. La primera fracción eluida dió ácido 5-nitro-3-metil-6- $\{7$ -etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-
15. metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico, sal sódica, que por recristalización en cloruro de metileno/hexano dió placas de color amarillo pálido, con punto de fusión de 214-215°, $[\alpha]_D^{25}$
20. 98,05° (1% en sulfóxido de dimetilo).

EJEMPLO 17

- Preparación de ácido 3-metil-2-propioniloxi-6- $\{7$ -etil-4-
25. -hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-
-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-
-heptil}-benzoico, sal sódica.

382809



- A una solución de 3,0 g (49 milimoles) del anti-
biótico cristalino X-537A en 75 cc de piridina se añadie-
ron 0,7 cc (54 milimoles) de anhídrido propiónico y se
mantuvo la mezcla a la temperatura del ambiente por 16
5. horas. Luego se eliminó la mayor parte del disolvente por
concentración a presión reducida por debajo de 35^o, se
disolvió el residuo en cloruro de metileno, se lavó con
ácido clorhídrico diluido, con solución de carbonato sódico
diluido y con agua y se secó (Na₂SO₄). Luego se eliminó el
10. disolvente por destilación bajo presión reducida. Crista-
lizando el residuo en hexano se obtuvo ácido 3-metil-2-pro-
pioniloxi-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-
3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-
2-tetrahidrofuril]-heptil}-benzoico, sal sódica, de pun-
15. to de fusión 193-195^o. La recristalización no alteró el
punto de fusión [alfa]_D²⁵ -20,3^o (1,3% en MeOH).

EJEMPLO 18

- De manera semejante a la expuesta en el Ejemplo
17, pueden prepararse a partir de los materiales de par-
20. tida indicados los compuestos siguientes:

- ácido 2-butiloxi-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-
dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-
metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-
benzoico, sal sódica, de punto de fusión 191-193^o,

382809



[alfa]_D²⁵ -20,1° (1% en MeOH); a partir de 3,0 g de anti-
biótico cristalino X-537A y 0,88 cc de anhídrido butíri-
co; y

5. - ácido 2-benzoiloxi-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-
dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-
metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-
benzoico, sal sódica, de punto de fusión 177-180°; a
partir de antibiótico cristalino X-537A y anhídrido
benzoico.

10. EJEMPLO 19

Preparación de la sal amónica del antibiótico X-537A

15. Se disolvieron 15,0 g de la sal sódica del
antibiótico X-537A en acetato de etilo (500 cc) y se
lavó la solución por tres veces con agua y por tres
veces con porciones de 200 cc de solución al 2,8% de
hidróxido amónico. Al eliminar de la fase de acetato
de etilo el disolvente, quedó un residuo, que, cris-
talizado en cloruro de metileno/hexano, dió crista-
les blancos de la sal amónica del antibiótico X-537A,
de punto de fusión 195-196,5° (descomposición) y
20. [alfa]_D²⁵ -50,84° (1,3% en metanol). La concentra-
ción de las aguas madres dió material suplementario,
de punto de fusión 194-196°.



382809

EJEMPLO 20

Preparación de la sal sódica del antibiótico X-537A.

5. Se preparó la sal sódica sacudiendo una solución etérea del ácido libre del antibiótico X-537A con solución de carbonato sódico acuoso. La sal que quedó en el éter se recrystalizó dos veces en benceno/ligroina y se secó. Presentó un punto de fusión, tomado en un tubo capilar abierto, de 191-192°C (descomposición).

EJEMPLO 21

10. Preparación de la sal lítica del antibiótico X-537A.

15. Se disolvieron en acetato de etilo (200 cc) 5,0 g de la sal sódica del antibiótico X-537A y se lavó la solución sucesivamente con porciones de 100 cc de ácido clorhídrico 1-n (dos veces), con agua (dos veces), con solución de hidróxido de bario (dos veces) y con solución de sulfato lítico (dos veces). Por evaporación de la fase orgánica se recuperó un sólido blanco que, recrystalizado en cloruro de metileno/hexano, dió
20. la sal lítica en forma de cristales blancos, de punto de fusión 161-162°C (descomposición) y $[\alpha]_D^{25} -8,27^\circ$ (1,23% en metanol).



382809

EJEMPLO 22

5. Preparación de ácido 3-metil-2-propioniloxi-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-benzoico, sal sódica.

10. Se disolvieron en piridina (10 cc) por calentamiento ligero, 6,12 g de la sal sódica del antibiótico X-537A. Se enfrió la solución en baño de hielo y se la trató con cloruro de propionilo. Luego se la dejó reposar a la temperatura ambiente por 2 horas. A continuación se virtió la mezcla en agua, se la extrajo con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica sucesivamente con ácido clorhídrico 1-n (varias veces) y con solución de carbonato sódico (dos veces). Evaporando la solución
15. de acetato de etilo se obtuvo un residuo, que, cristalizado en cloruro de metileno/hexano, dió ácido 3-metil-2-propioniloxi-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-benzoico, sal sódica,
20. de punto de fusión 185-186,5° y $[\alpha]_D^{25} -20,00^{\circ}$ (1,00 en metanol).



382809

EJEMPLO 23

Preparación de 3-metil-2-(2-metil-propioniloxi)-6-
{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-
metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropira-
5. nil)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-benzoato amónico.

Se enfrió en un baño de hielo una solución de la sal sódica del antibiótico X-537A (6,12 g) en piridina (10 cc) y se la trató con anhídrido isobutírico (1,74 g en 3 cc de piridina). Después de
10. agitar a la temperatura del ambiente por 2 días, se virtió la mezcla en agua, se la extrajo con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 1-n y con solución de hidróxido amónico al 2,8%. El residuo obtenido por evaporación de la solución de
15. acetato de etilo resultó ser 3-metil-2-(2-metil-propioniloxi)-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropirani-
-2-tetrahidrofuril]-heptil}-benzoato amónico en forma sólida, de punto de fusión aproximado 98° (descomposición y $[\alpha]_D^{25} -23,33^\circ$ (1,25% en metanol).
20.

EJEMPLO 24

Preparación de 3-metil-2-nicotinoiloxi-6-{7-etil-4-
hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-
5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropirani)-2-tetrahidro-
25. furil]-heptil}-benzoato amónico.



382809

- A la temperatura del ambiente se agitó bajo nitrógeno por 13 días con 3 g de clorhidrato de cloruro de nicotinoilo una solución de la sal sódica del antibiótico X-537A (6,12 g) en piridina (10 cc). La extracción y la purificación como en el Ejemplo 22 dieron un residuo amarillo que resistió a la cristalización. La cristalización intentada en hexano dió una goma que se secó sobre una placa de arcilla formando un sólido amorfo, de punto de fusión 81-92° (descomposición) y $[\alpha]_D^{25} -14,64°$ (1,04% en metanol).
- 5.
- 10.

EJEMPLO 25

- Preparación de ácido 5-fenilazo-3-metil-6-7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil salicílico.
- 15.

- A una solución de 0,18 cc de anilina en 8 cc de ácido clorhídrico normal, enfriada hasta 0-5°C en un baño hielo, se añadieron despacio 150 mg de NaNO_2 en agua enfriada a la misma temperatura. Se agregó a la solución anterior una solución metanólica fría de 550 mg del antibiótico cristalino X-537A, se mantuvo la mezcla reaccional a temperatura de 3 a 5° por 15 minutos y luego se la dejó alcanzar despacio la temperatura del ambiente. Al cabo de 2 horas se diluyó con agua la mezcla reaccional y se la extrajo con acetato de etilo.
- 20.
- 25.

= 51 =
382809



El extracto de disolvente se lavó con una solución saturada de Na_2CO_3 , se secó sobre NaSO_4 y se concentró hasta un sólido. Este sólido se cromatografió en una columna de 30 g de gel de sílice, eluyendo

5. con un gradiente entre 300 cc de cloruro de metileno y 500 cc de éter. El producto se eluyó en el primer pico y cristalizó de cloruro de metileno/hexano; punto de fusión, 212-215°C; $[\alpha]_D^{25} -27,30^\circ$ (0,586% en CH_3OH).

10. EJEMPLO 26

Preparación de ácido 5-amino-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico.

15.

Se hidrogenó sobre 2 g de níquel de Raney una solución de 5,0 g (7,6 milimoles) de ácido 5-nitro-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico en etanol (450 cc), hasta absorción de 22,2 mm de hidrógeno. Se filtró la mezcla reaccional (sobre N_2) y se añadieron 17,2 cc de ácido clorhídrico normal. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y, cristali-

20.

zando el residuo en acetona acuosa, se obtuvo ácido 5-amino-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahi

25.

382809



dropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil }-salicílico, de
 punto de fusión 223-225° y [alfa]²⁵_D + 17,92° (1% en
 MeOH).

EJEMPLO 27

5. Preparación de ácido 3-metil-6- {7-etil-4-hidroxi-3,5-
 -dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-
 -metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil }-
 -salicílico, éster metílico.

10. A una solución de 6,2 g del antibiótico cris-
 talino X-537A en 125 cc de cloruro de metileno se aña-
 dieron 4,6 g de óxido de plata y 14 g de yoduro de me-
 tilo. Después de agitar por 18 horas, se filtro la mez-
 cla reaccional y se concentró el filtrado hasta 7,07 g
 de un aceite de color amarillo claro, que se decoloró
 15. con carbón activado, lo que dió 6,09 g de una espuma inco-
 lora. Una porción (4 g) de la espuma se cromatografió en una
 columna de Florisil (150 g), eluyendo con un gradiente
 entre cloruro de metileno (1 litro) y éter (1 litro) y
 luego entre éter (500 cc) y acetona (500 cc).. El aceite
 20. de color amarillo ligero que se recuperó en la columna
 de Florisil se recromatografió en una columna de 75 g
 de gel de sílice, eluyendo con un gradiente entre clo-
 ruro de metileno (1 litro) y éter al 15%/cloruro de
 metileno, lo que dió 200 mg de un aceite viscoso y lím-



382809

pido, de punto de ebullición 170° 0,005 mm y $[\alpha]_D^{25}$
-7,19° (1,1% en CH₃OH).

EJEMPLO 28

5. Preparación de ácido 5-acetamido-3-metil-5- $\left\{7\text{-etil-4-}\right.$
hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-
5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofur-
il]-heptil $\left.\right\}$ -salicílico.

10. A una suspensión de 1,21 g (2 milimoles)
de ácido -5-amino-3-metil-6- $\left\{7\text{-etil-4-hidroxi-3,5-}\right.$
dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-
6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-
heptil $\left.\right\}$ -salicílico en 50 cc de ácido acético glacial
se añadió 1 cc de anhídrido acético (\sim 10 milimoles).
15. Calentando la mezcla a 70° en baño de vapor, se di-
solvió la amina y, al cabo de media hora más a la tem-
peratura del ambiente, se virtió la solución en hielo
triturado. Luego se alcalinizó la mezcla cuidadosamente
con solución de carbonato sódico y se la extrajo por
dos veces con 400 cc de éter. Después de secar (Na₂SO₄),
20. se evaporó la solución etérea hasta 100 cc aproximada-
mente. El producto microcristalino resultante presentó
un punto de fusión de 189-190°; $[\alpha]_D^{25}$ -17,45° (1%
en MeOH).



382809

EJEMPLO 29

Preparación de ácido 5-diazo-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico.

5.

Se enfrió hasta 0° una solución de ácido 5-amino-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico (1,28 g) en 10 cc de metanol y 2 cc de ácido clorhídrico acuoso normal y se añadió despacio, una solución enfriada de 150 mg de NaNO₂ en 1 cc de agua. Se agregaron a

10.

la solución 320 mg de CuCl en 1 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se dejó calentar despacio la mezcla reaccional hasta la temperatura del ambiente y luego se la diluyó con agua y se la extrajo con éter. El extracto etéreo se concentró hasta volumen reducido y el producto cristalizado se recogió por filtración; punto de fusión, 137-138° [alfa]_D²⁵ -13,5° (0,7% en CH₃OH).

15.

20.

EJEMPLO 30

Preparación de ácido 5-acetamido-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-acetil-salicílico.



382809

- A una solución de ácido 5-amino-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico (1,21 g) en 20 cc de piridina se añadieron 0,56 cc de anhídrido acético. Al cabo de 4 horas se vertió la mezcla reaccional en 100 cc de agua helada que contenía 20 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se extrajo la solución con éter, por dos veces, y se concentraron los disolventes hasta sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo, del que se recuperó, después de la adición de hexano, un material semicristalino. La recristalización de este material en cloruro de metileno/éter dió el producto cristalino, de punto de fusión 190-192°, $[\alpha]_D^{25}$ -18,38° (1,1% en CH₃OH).

EJEMPLO 31

- Preparación de ácido 5-cloro-3-metil-6-{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuril]-heptil}-salicílico.

- A una solución fría ($\sim 3^\circ$) de 6,12 g de la sal sódica del antibiótico X-537A en 50 cc de cloroformo/3 cc de tetracloruro de carbono, se añadieron despacio 34 cc de tetracloruro de carbono saturados con 10 milimoles de



- cloro gaseoso. Se prosiguió la reacción por $\frac{1}{2}$ hora y después de lo cual se filtró la solución y se trató el filtrado con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 . Se secó la capa de disolvente sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta volumen reducido, del que, después de adición de hexano, se recupero el producto cristalino. Se recrystalizó por dos veces en cloruro de metileno/éter y acetona/hexano el material cristalino, que tenía tendencia a incorporar el disolvente de la cristalización; punto de fusión
5. 183-185°; $[\alpha]_D^{25} -44,31^\circ$ (0,99% en CHCl_3).
- 10.

EJEMPLO 32

- Este ejemplo demuestra la utilización de un miembro representativo de los compuestos de este invento como agente coccidiostático ^{en} un pienso para animales. De manera semejante a la que se describe a continuación, pueden incorporarse también como agentes coccidiostáticos activos a los piensos para animales los demás compuestos abarcados por este invento.
- 15.

- Un pienso medicado para aves de corral, destinado a servir de alimento inicial para pollos, se prepara combinando 0,005% en peso de ácido 3-metil-6-
 -{7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-
 -5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuryl]-heptil} -acetil-salicílico, sal sódica,
- 20.

= 57 =

382809



en una ración básica para aves de corral, constituida por:

		<u>Libras por tonelada</u>
	Harina de maíz, No 2, amarilla, molida	1123
	Grasa estabilizada o aceite vegetal	60
5.	Harina oleosa de soja (contenido bajo de fibras, 50% de proteína)	480
	Harina de gluten de maíz	50
	Harina de pescado tratada con antioxidante, 60% de proteína	30
	Solubles del pescado, a base seca	10
10.	Recortes de carne y huesos, 50% de proteína	140
	Solubles de secado de maíz de los destiladores	50
	Harina de alfalfa, 17% de proteína, 100.000 unidades de vitamina A por libra	30
15.	Sal, yodada	5
	Sulfato de manganeso, de calidad alimenticia	0,75
	Carbonato u óxido de zinc	0,25
	Riboflavina, gramos	3
	Vitamina B ₁₂ , mg	6
20.	Pantotenato cálcico, gms.	5
	Niacina, gm	30
	Vitamina A estabilizada, unidades de la Farmacopea norteamericana	6,000,000
	Vitamina D ₃ , unidades IC	650,000
25.	Acetato de vitamina E, unidades internacionales	5,000

382809



- Vitamina K (bisulfito sódico de menadiona),
gramos 2
 - DL-metionina o análogo hidroxílico, en
libras 1
 - Antioxidante (etoxiquina o hidroxitolueno
butilado), en libras 0,25.
- 5.

10. Pueden prepararse piensos semejantes que contengan el ingrediente activo ácido 3-metil-6-(7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-(5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuryl)-heptil-acetil-salicílico, sal sódica, en otras concentraciones; por ejemplo que contengan de 0,001% a 0,0125%, en peso, de dicho compuesto.

382809



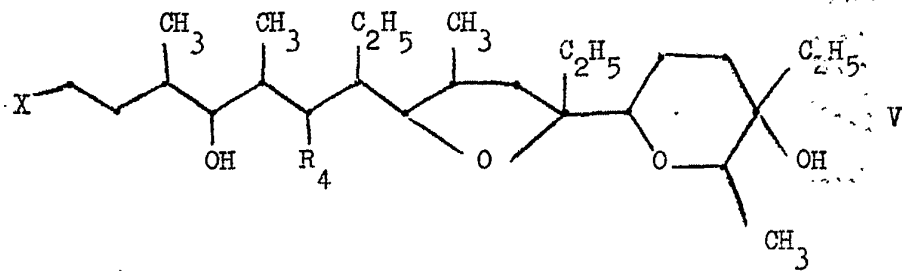
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 851.044 del 18 de Agosto de 1.959.

5.

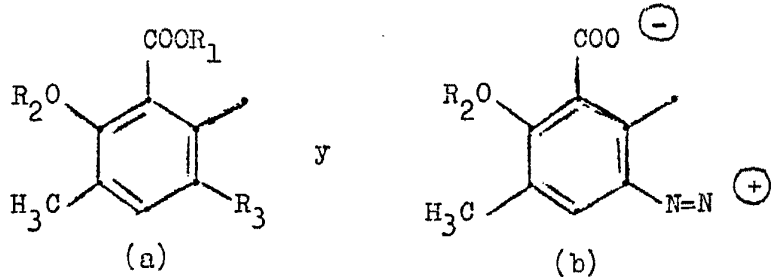
1. Procedimiento para la preparación de nuevos antibióticos de la fórmula

10.



en la que X se toma de los grupos constituidos por

15.



20.

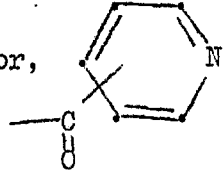
donde R₁ se toma del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior, fenilo y fenilo sustituido por un miembro del grupo constituido por halógeno, nitro y alquilo inferior; R₂ se toma del grupo constituido por hidrógeno

382809



382809

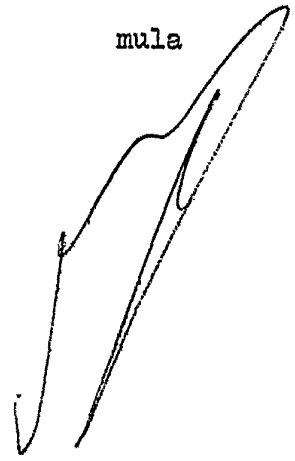
alquilo inferior , alcanilo inferior,



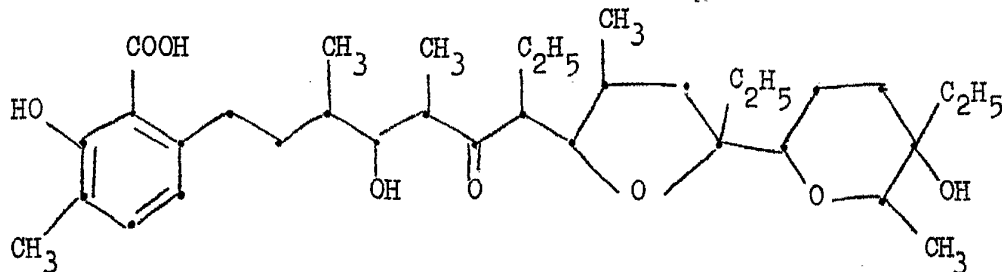
- 5. benzoilo y benzoilo substituido por un miembro del grupo constituido por halógeno, nitro y alquilo inferior; R₃ se toma del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, nitro, amino, alcanilamino inferior, alquilamino inferior,
- 10. fenilazo y fenilazo substituido por un miembro del grupo constituido por halógeno, nitro, alquilo inferior y alcoxilo inferior; y R₄ se toma del grupo constituido por -OH, =O y =N-OH, con tal de que uno a lo menos de los símbolos R₁, R₂ y R₃ sea distinto de hidrógeno o R₄ sea distinto de =O;
- 15.

de productos de deshidratación de los compuestos de la fórmula V, en los que X representa el grupo (a) y R₄ es =O; y de sales aceptables farmacéuticamente de aquellos de dichos compuestos que son ácidos,

- 20. procedimiento que comprende someter un compuesto de la fórmula



382809



I

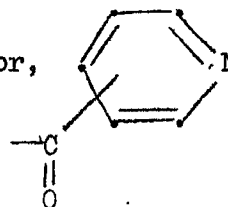
5.

o una sal respectiva farmacéuticamente aceptable, por el orden de sucesión que se quiera, a una o más de las etapas de procedimiento siguientes: (1) tratamiento con un agente esterificante para obtener un grupo de éster R_1 ; (2) tratamiento con un agente de alquilación inferior, para formar un compuesto de la fórmula V en el que R_1 y/o R_2 son alquilo inferior; (3) tratamiento con un agente que dé un miembro de los grupos de alcanilo inferior,

10.

bro de los grupos de alcanilo inferior,

15.



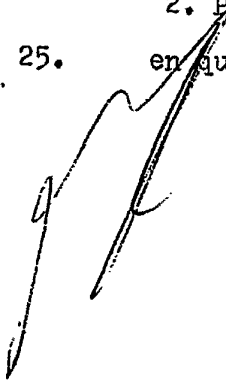
benzoilo y benzoilo substituido por un miembro del grupo constituido por halógeno, nitro y alquilo inferior, para formar un compuesto de la fórmula V en el que R_2 tiene el significado respectivo; (4) tratamiento con un agente halogenante, para formar un compuesto de la fórmula V, en el que R_3 es halógeno; (5) tratamiento con un agente ni-

20.

382809




- trante, para formar un compuesto de la fórmula V, en el que R_3 es nitro; (6) tratamiento con una sal diazónica de un compuesto elegido entre la anilina y la anilina substituida por un miembro del grupo constituido por halógeno, nitro, alquilo inferior y alcoxilo inferior, para formar un compuesto de la
5. fórmula V, en el que R_3 se toma del grupo constituido por fenilazo y fenilazo substituido por un miembro tomado del grupo constituido por halógeno, nitro, alquilo inferior y alcoxilo inferior; y (7) tratamiento con una sal de adición
10. de ácido de la hidroxilamina, para formar un compuesto de la fórmula V, en el que R_4 es hidroxiimino, o reducción para formar un compuesto de la fórmula V en el que R_4 es hidroxilo, o tratamiento con un agente deshidratante para formar un producto de deshidratación respectivo; después
15. de los cual, si se desea, se reduce un grupo nitro presente a grupo amínico o, en presencia de un aldehido alquílico inferior, a grupo alquilamínico inferior; si se desea, el grupo amínico así formado se somete a alquilación inferior o alcanoilación inferior o se convierte en un grupo
20. diazoico por tratamiento con ácido nitroso o un nitrito de alquilo inferior; y, si se desea, se convierte un ácido de la fórmula V obtenido en una sal respectiva farmacéuticamente aceptable.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado
25. en que el compuesto de la fórmula I o la sal respectiva farma
- 

382809



- céuticamente aceptable se somete, por el orden de sucesión que se desee, a una o más de las etapas de procedimiento (1), (2), (3), (4), (5) y (6) y después, si se desea, se reduce un grupo nitro presente a grupo amínico o, en presencia de
5. un aldehído alquílico inferior, a grupo alquilamínico inferior; si se desea, el grupo amínico así formado se somete a alquilación inferior o alcanoilación inferior; y, si se desea, se convierte un ácido resultante en una sal farmacéuticamente aceptable.
10. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el compuesto de la fórmula I o una sal suya farmacéuticamente aceptable se trata con un agente nitrante, después de lo cual, si se desea, se convierte un ácido resultante en una sal farmacéuticamente aceptable.
15. 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el compuesto de la fórmula I o una sal suya farmacéuticamente aceptable se trata con un agente halogenante y/o un agente de alcanoilación inferior, después de lo cual, si se desea, se convierte un ácido resultante en una sal farmacéuticamente aceptable.
20. 5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el compuesto de la fórmula I o una sal suya farmacéuticamente aceptable se trata con un agente de alcanoilación inferior, después de los cual, si se desea, se con-
- 



vierte un ácido resultante en una sal farmacéuticamente aceptable.

5. 6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el compuesto de la fórmula I o una sal suya farmacéuticamente aceptable se trata con un agente acetilante, después de lo cual, si se desea, se convierte un ácido resultante en una sal farmacéuticamente aceptable

10. 7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el compuesto de la fórmula I o una sal suya farmacéuticamente aceptable se trata con un agente de propionilación, después de lo cual, si se desea, un ácido resultante se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable.

15. 8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el compuesto de la fórmula I o una sal suya farmacéuticamente aceptable se trata con un agente de butirilación, después de lo cual, si se desea, se convierte un ácido resultante en una sal farmacéuticamente aceptable.

20. 9. Procedimiento según la reivindicación 1; caracterizado en que el compuesto de la fórmula I o una sal suya farmacéuticamente aceptable se trata con un agente halogenante, después de lo cual, si se desea, se convierte un ácido resultante en una sal farmacéuticamente aceptable.

10. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado

382809



en que el compuesto de la fórmula I o una sal cuya farmacéu-
ticamente aceptable se trata con un agente bromante, des-
pués de lo cual, si se desea, se convierte un ácido resul-
tante en una sal farmacéuticamente aceptable.

5. 11. Procedimiento según la reivindicación 1, carac-
terizado en que el compuesto de la fórmula I o una sal cuya
farmacéuticamente aceptable se trata con un agente clorante,
después de lo cual, si se desea, se convierte un ácido resul-
tante en una sal farmacéuticamente aceptable.
10. 12. Procedimiento según la reivindicación 1, carac-
terizado por tratarse con un agente yodante el compuesto de
la fórmula I o una sal cuya farmacéuticamente aceptable, des-
pués de lo cual, si se desea, se convierte un ácido resultante
en una sal farmacéuticamente aceptable.
15. 13. Procedimiento según la reivindicación 3, ca-
racterizado en que el derivado nitro obtenido se reduce al
respectivo derivado amínico, el cual se convierte en el res-
pectivo derivado diazoico por tratamiento con ácido nitroso
o con un nitrito de alquilo inferior.
20. 14. Procedimiento según la reivindicación 10, ca-
racterizado en que el producto resultante se trata con un
agente deshidratante, después de lo cual, si se desea, se
convierte un ácido resultante en una sal farmacéuticamente
aceptable.



382809

15. Procedimiento para la preparación de nuevos antibióticos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 66 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 17 de Agosto de 1970

p.a.

JAI ME ISERN
D. F.
Herrero, RO DOL SANZ HERRERO