

S/Ref. 70725

N/Ref. O.G. 30.390/mo.

PATENTE DE INVENCIÓN

440525

Clas. Int. C 07 D // A 61 K

CONCEDIDA

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

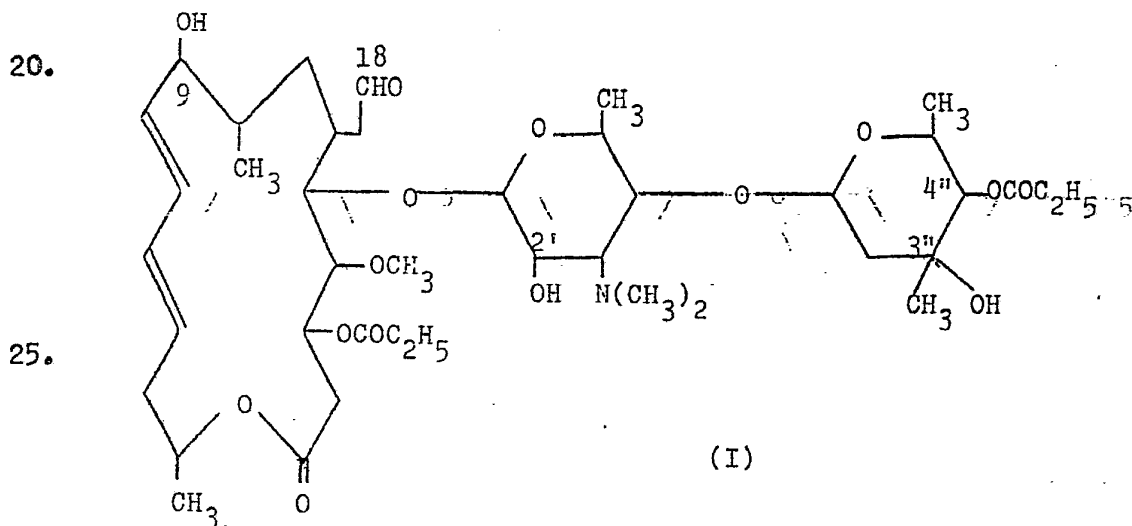
"UN PROCESO PARA LA PRODUCCION DE UNA SUSTANCIA SF-837 M₁ DE
9,3*,4*-TRIALCANOULO".

Solicitante: La Corporación organizada de acuerdo con las Le-
yes del Japón: HEIJI SEIKA KAISHA, LTD. domici-
liada en: No. 8, 2-ohome, Kyebashi, Chuo-Ku,
Tokyo (Japón).

Inventores: D. Shigeharu INOUE, japonés.
D. Shoji ONOTO, "
D. Katsuyoshi IWAMATSU, "
D. Takashi TSURUOKA, "
D. Taro NEIDA, "
D. Toyooki KAWASAKI, "

Esta invención se refiere a un éster 9,3", 4"-triacilo de la sustancia SF-837 M₁ y más particularmente a una sustancia SF-837 M₁ de 9,3",4"-tri-alcanoilo que es un compuesto nuevo y útil. Esta invención se refiere además a un proceso para la producción de tal sustancia SF-837 M₁ de 9,3",4"-tri-alcanoilo. La sustancia SF-837 M₁ de 9,3",4"-tri-alcanoilo de acuerdo con esta invención es un nuevo compuesto que resulta útil en el tratamiento terapéutico de las infecciones ocasionadas por bacterias gramnegativas y grampositivas y que presenta la ventaja de estar desprovisto del desagradable sabor amargo de la sustancia antibiótica madre SF-837.

La sustancia antibiótica SF-837 es un antibiótico macrólido útil ya conocido (véase, por ejemplo la patente estadounidense nº 3.761.588 y el "Journal of Antibiotic" Vol. 24, nº 7 páginas 460-475 (Julio 1.971) y es un compuesto que contiene tres grupos hidroxilo en la posición 9-, 2' - y 3"- de la molécula y está representado por la fórmula (I):



30.

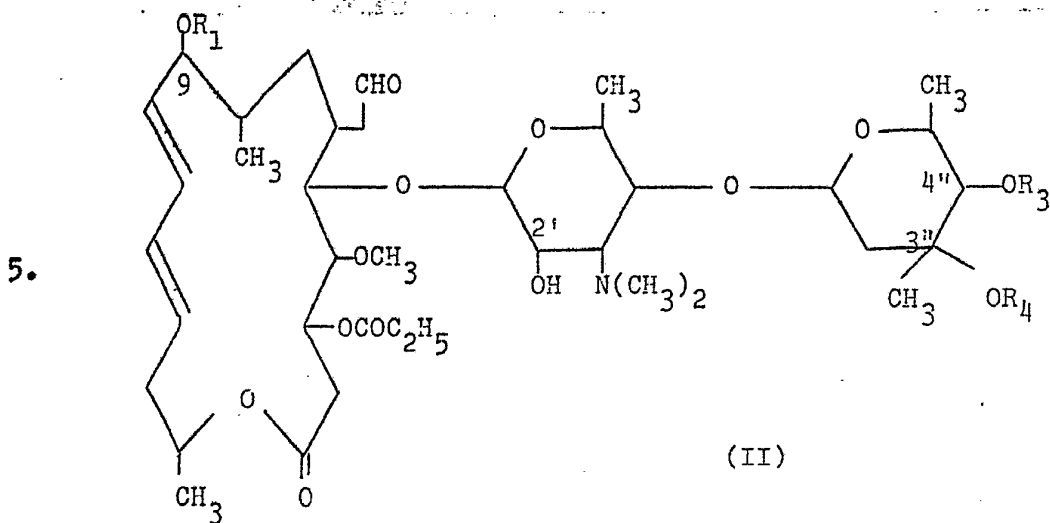
- La sustancia SF-837 M_1 es conocida como un producto metabólico que se produce administrando oralmente la sustancia SF-837 en las ratas y es aislado a partir de la orina de las ratas o una solución digerida de la sustancia SF-837 con un homogenado de hígado. La sustancia SF-837 M_1 es un producto en polvo de un punto de fusión de 123-125°C y $[\alpha]_D^{22}$ -56° (c 1, etanol). La sustancia SF-837 M_1 es identificada como la sustancia SF-837 de 4"-depropionilo (véase el "Chemical and Pharmaceutical Bulletin" Vol. 20, nº 11, páginas 2366-2371 -- (1972) y el "Journal of Antibiotic" Vol. 24, nº 8 página 535 (1971) y contiene cuatro grupos hidroxilo en las posiciones 9-, 2'-, 3" y 4"- de la molécula. Los grupos 9-hidroxilo y 2'-hidroxilo de la molécula de la sustancia SF-837 son relativamente reactivos mientras que el grupo 3"-hidroxilo terciario de la misma es menos reactivo para la acilación (o la esterificación) con un ácido alcanoico. La sustancia SF-837 de 9,2'-di-acetilo ha sido descrita en la patente estadounidense antes citada nº 3.761.568, y la sustancia SF-837 de 9-mono-acetilo ha sido descrita en la patente estadounidense nº 3.792.035.
5. Aunque tanto la sustancia SF-837 como la sustancia SF-837 de 9,2'-di-acetilo y la sustancia SF-837 de 9-mono-acetilo son -
10. útiles como agente para tratar terapéuticamente las infecciones bacterianas, estos compuestos presentan la desventaja de tener un desagradable sabor amargo de larga duración al ser -
15. administrados por vía oral y no resultan por tanto apropiados para ser formulados en un preparado líquido que se pretenda -
20. administrar oralmente a los niños que a menudo no son capaces de tragar el preparado en forma de pastilla o cápsula o a una persona a la que le desagrade el sabor amargo del medicamento.
25. Un objeto de esta invención es proporcionar tal nuevo
30.

- éster derivado de acilo de la sustancia SF-837 que esté sustancialmente desprovisto del desagradable sabor amargo de la sustancia SF-837 original así como la sustancia SF-837 de 9,2'-di-acetilo y la sustancia SF-837 de 9-mono-acilo y que
5. presente una actividad antibacteriana superior o sustancialmente tan elevada como la sustancia madre SF-837. Un objeto particular de esta invención es proporcionar una nueva sustancia SF-837 M₁ de 9,3",4"-tri-alcancillo que tenga las propiedades terapéutica y farmacéuticamente favorables mencionadas --
10. más arriba. El otro objeto de esta invención es proporcionar un proceso para la producción de la sustancia SF-837 M₁ de 9,3",4"-tri-alcancillo a partir de la sustancia SF-837 o sus derivados. Otros objetos de esta invención resultarán evidentes con ayuda de la descripción.
15. Hemos estudiado la reactividad de los tres grupos -- hidroxilo es decir el grupo 9-, 2'- y 3"-hidroxilo de la sustancia SF-837 y el grupo 4"-hidroxilo de la sustancia SF-837 M₁ para su acilación. Como resultado, hemos descubierto que los grupos 9- y 2'-hidroxilo de la sustancia SF-837 pueden ser acilados por reacción de la sustancia SF-837 con un anhídrido de ácido alcánico a temperatura ambiente, y que el grupo 4"-hidroxilo de la sustancia SF-837 M₁ puede ser acilado igualmente por reacción con un anhídrido de ácido alcánico a temperatura ambiente. Hemos descubierto ahora de forma sorprendente --
20. que cuando se hace reaccionar a la sustancia SF-837 o a una -- sustancia SF-837 M₁ de 4"-alcancillo (es decir, la sustancia SF-837 de 4"-alcancil-4"-depropionilo) con una cantidad excesiva de un anhídrido de ácido alcánico de 2-5 átomos de carbono a una temperatura elevada de 50°C a 120°C en presencia de una
25. base orgánica tal como la piridina, picolina o trietilamina, --
- 30.

- sus grupos 9- y 2'-hidroxilo son acilados con dicho anhídrido de ácido alcanóico, pero el grupo 4"-alcanoilo de la sustancia SF-837 M₁ de 4"-alcanoilo se desplaza al grupo 3"-hidroxilo -- desde la posición 4", mientras que la posición 4" es acilada -
5. de forma concomitante con dicho anhídrido de ácido alcanóico - empleado, por lo que se produce una sustancia SF-837 M₁ de 9,2', 4"-tri-alcanoil-3"-propionilo a partir de la sustancia SF-837, o bien se produce una sustancia SF-837 M₁ de 9,2',3",4"-tetra-alcanoilo a partir de la sustancia SF-837 M₁ de 4"-alcanoilo.
10. Hemos descubierto también que la sustancia SF-837 M₁ de 9,2',4"-tri-alcanoil-3"-propionilo o la sustancia SF-837 M₁ de 9,2',3", 4"-tetra-alcanoilo así producidas pueden ser aciladas posteriormente por reacción con otra cantidad del anhídrido de ácido alcanóico a una temperatura de 50-120°C durante un tiempo de reacción prolongado o a una temperatura más elevada de 110-120°C, -
15. por lo que se acila incluso el grupo aldehído en la posición 18 de la sustancia SF-837 o molécula de la sustancia SF-837 M₁ con dicho anhídrido de ácido alcanóico para dar la correspondiente sustancia SF-837 M₁ de 9,18,2',4"-tetra-alcanoil-3"-propionilo
20. o la correspondiente sustancia SF-837 M₁ de 9,18,2',3",4"-penta-alcanoilo. Igualmente hemos descubierto que se puede convertir la sustancia SF-837 M₁ de 9,2',4"-tri-alcanoil-3"-propionilo y la sustancia SF-837 M₁ de 9,2',3",4"-tetra-alcanoilo en la correspondiente sustancia SF-837 M₁ de 9,4"-di-alcanoil-3"-propionilo y la correspondiente sustancia SF-837 M₁ de 9,3",4"-tri-al-
25. canoilo respectivamente, sometiénolas a una hidrólisis parcial y selectiva en una acetona acuosa o en un alcohol acuoso tal como un alcohol inferior de 1-4 átomos de carbono, por ejemplo, -- metanol, etanol, propanol o butanol conteniendo una proporción
30. de agua incorporada, para efectuar la retirada preferente del

- grupo 2'-alcanoilo. La sustancia SF-837 M₁ de 9,18,2',4"-tetra-
alcanoil-3"-propionilo y la sustancia SF-837 M₁ de 9,18,2',3",
4"-penta-alcanoilo pueden ser convertidas igualmente en la co-
rrespondiente sustancia SF-837 M₁ de 9,4"-di-alcanoil-3"-propio-
nilo y la correspondiente sustancia SF-837 M₁ de 9,3",4"-tri-al-
canoilo, respectivamente, sometiéndolas a una hidrólisis parcial
y selectiva del mismo modo que se ha mencionado anteriormente,
para efectuar la retirada preferente de los grupos 2'- y 18-al-
canoilo de las mismas.
- 5.
10. De este modo, hemos conseguido sintetizar como nue-
vos derivados (ésteres) de acilo de la sustancia SF-837, la sus-
tancia SF-837 M₁ de 9,4"-di-acetil-3"-propionilo; la sustancia
SF-837 M₁ de 9,3"-di-acetil-4"-propionilo; la sustancia SF-837
M₁ de 9-propionil-4"-acetil-3"-propionilo; la sustancia SF-837
M₁ de 9,3",4"-tripropionilo; la sustancia SF-837 M₁ de 9-acetil-
4"-isobutil-3"-propionilo; la sustancia SF-837 M₁ de 9-acetil-3",
4"-dipropionilo; y la sustancia SF-837 M₁ de 9-acetil-4"-isova-
leril-3"-propionilo. Hemos comprobado que estos nuevos compues-
tos, es decir estas sustancias SF-837 M₁ de 9,3",4"-tri-alcanoil-
15. lo no presentan prácticamente sabor amargo en administración --
oral sino que muestran un efecto terapéutico mejorado en el --
tratamiento de las infecciones bacterianas en comparación con -
la sustancia SF-837 original y tienen una toxicidad aguda redu-
cida al ser administradas por vía oral a los ratones.
- 20.
25. De acuerdo con un primer aspecto de esta invención, --
se proporciona, por consiguiente, como nuevo compuesto una sus-
tancia SF-837 M₁ de 9,3",4"-tri-alcanoilo de la fórmula (II):

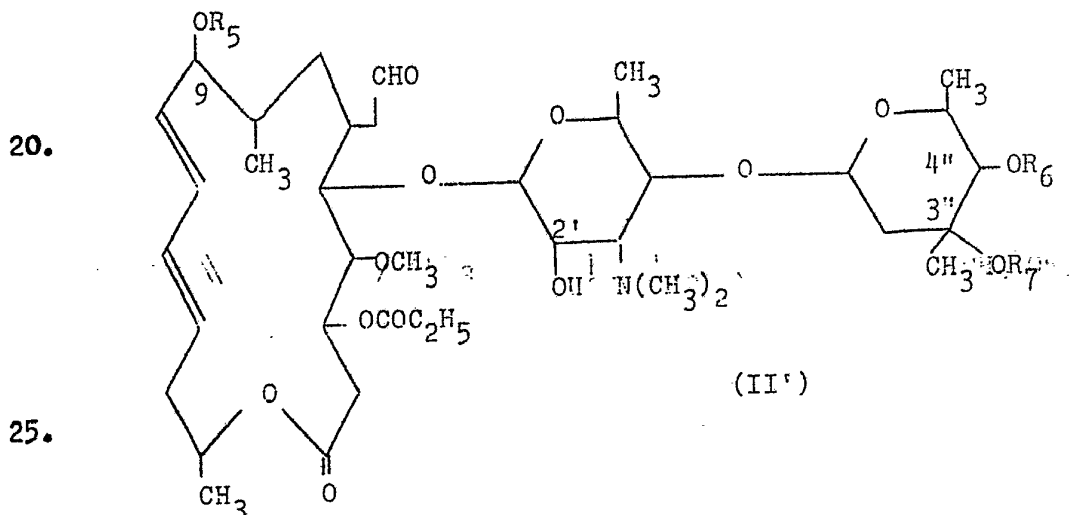
30.



10.

en la que R_1 y R_4 son, cada uno, un grupo acetilo o propionilo y R_3 es un grupo acetilo, propionilo, n-butirilo, isobutirilo o isovalerilo.

15. De acuerdo con una forma de realización preferida - de este primer aspecto de la invención, se proporciona una -- sustancia SF-837 M_1 de 9,3",4"-tri-alcanoilo de la fórmula -- (II')



25. en la que R_5 es un grupo acetilo o propionilo, R_6 es un grupo acetilo, propionilo, isobutirilo o isovalerilo, y R_7 es un -- grupo acetilo o propionilo, con tal que cuando R_5 es acetilo, R_6 sea acetilo o propionilo, con tal que cuando R_5 y R_7 son -

30.

acetilo, R_6 sea propionilo, con tal que cuando R_5 es acetilo y R_7 es propionilo, R_6 sea acetilo, propionilo, isobutirilo o isovalerilo, y con tal que cuando R_5 es propionilo, R_6 sea acetilo o propionilo y R_7 sea propionilo.

5. Son ejemplos del compuesto de la fórmula (II) o (II') los mencionados a continuación.

10. (1) La sustancia SF-837 M_1 de 9,4"-di-acetil-3"-propionilo, siendo un compuesto de la fórmula (II) donde R_1 y R_3 son ambos acetilo y R_4 es propionilo, es una sustancia que nos presenta sustancialmente sabor amargo y forma un producto cristalino e incoloro de un punto de fusión de 228-230°C (con descomposición). $[\alpha]_D^{22} -60,0^\circ$ (c 1%, cloroformo). Este compuesto puede ser designado también como sustancia SF-837 de 9,4"-di-acetil-3"-propionil-4"-depropionilo.

15. (2) La sustancia SF-837 M_1 de 9,3"-di-acetil-4"-propionilo, siendo un compuesto de la fórmula (II) donde R_1 y R_4 son acetilo y R_3 es propionilo, es una sustancia que no tiene prácticamente sabor amargo y forma un producto cristalino e incoloro de un punto de fusión de 198-203°C (con descomposición). Este compuesto puede ser designado también como sustancia SF-837 de 9,3"-di-acetilo.

25. (3) La sustancia SF-837 M_1 de 9-acetil-4"-isobutiril-3"-propionilo, siendo un compuesto de la fórmula (II) donde R_1 es acetilo, R_3 es isobutirilo y R_4 es propionilo, es una sustancia que no tiene sustancialmente sabor amargo alguno y forma un producto amorfo e incoloro de un punto de fusión de 140-145°C (humedecido). Este compuesto puede ser llamado también - sustancia SF-837 de 9-acetil-4"-isobutiril-4"-depropionil-3"-propionilo.

30. (4) La sustancia SF-837 M_1 de 9-acetil-4"-isovaleril-

3"-propionilo, siendo un compuesto de la fórmula (II) donde R_1 es acetilo, R_3 es isovalerilo y R_4 es propionilo, es una sustancia que no presenta sustancialmente sabor amargo alguno y forma un producto amorfo e incoloro de un punto de fusión de 135-140°C. Este compuesto puede ser designado también como sustancia SF-837 de 9-acetil-4"-isovaleril-4"-depropionil-3"-propionilo.

5. (5) La sustancia SF-837 M_1 de 9,3"-dipropionil-4"-acetilo, siendo un compuesto de la fórmula (II) donde R_1 y R_4 son propionilo y R_3 es acetilo, es una sustancia que no presenta sustancialmente sabor amargo alguno y forma un producto cristalino e incoloro de un punto de fusión de 205-208°C (con descomposición). Este compuesto puede ser designado también como sustancia SF-837 de 9,3"-dipropionil-4"-acetil-4"-depropionilo.

10. (6) La sustancia SF-837 M_1 de 9-acetil-3",4"-dipropionilo, siendo un compuesto de la fórmula (II) donde R_1 es acetilo, R_3 y R_4 son propionilo, es una sustancia tal que no tiene sustancialmente sabor amargo y es un compuesto cristalino e incoloro de un punto de fusión de 222-224°C. Este compuesto puede ser llamado también sustancia SF-837 de 9-acetil-3"-propionilo.

15. (7) La sustancia SF-837 M_1 de 9,3",4"-tripropionilo, siendo un compuesto de la fórmula (II) donde R_1 , R_3 y R_4 son propionilo, es tal sustancia que constituye un compuesto amorfo e incoloro de un punto de fusión de 150-160°C (humedecido). Cuando es cristalizada, da un producto cristalino e incoloro de un punto de fusión de 195-197°C (con ligera coloración). Este compuesto puede ser llamado también sustancia SF-837 de 9,3"-dipropionilo.

20.

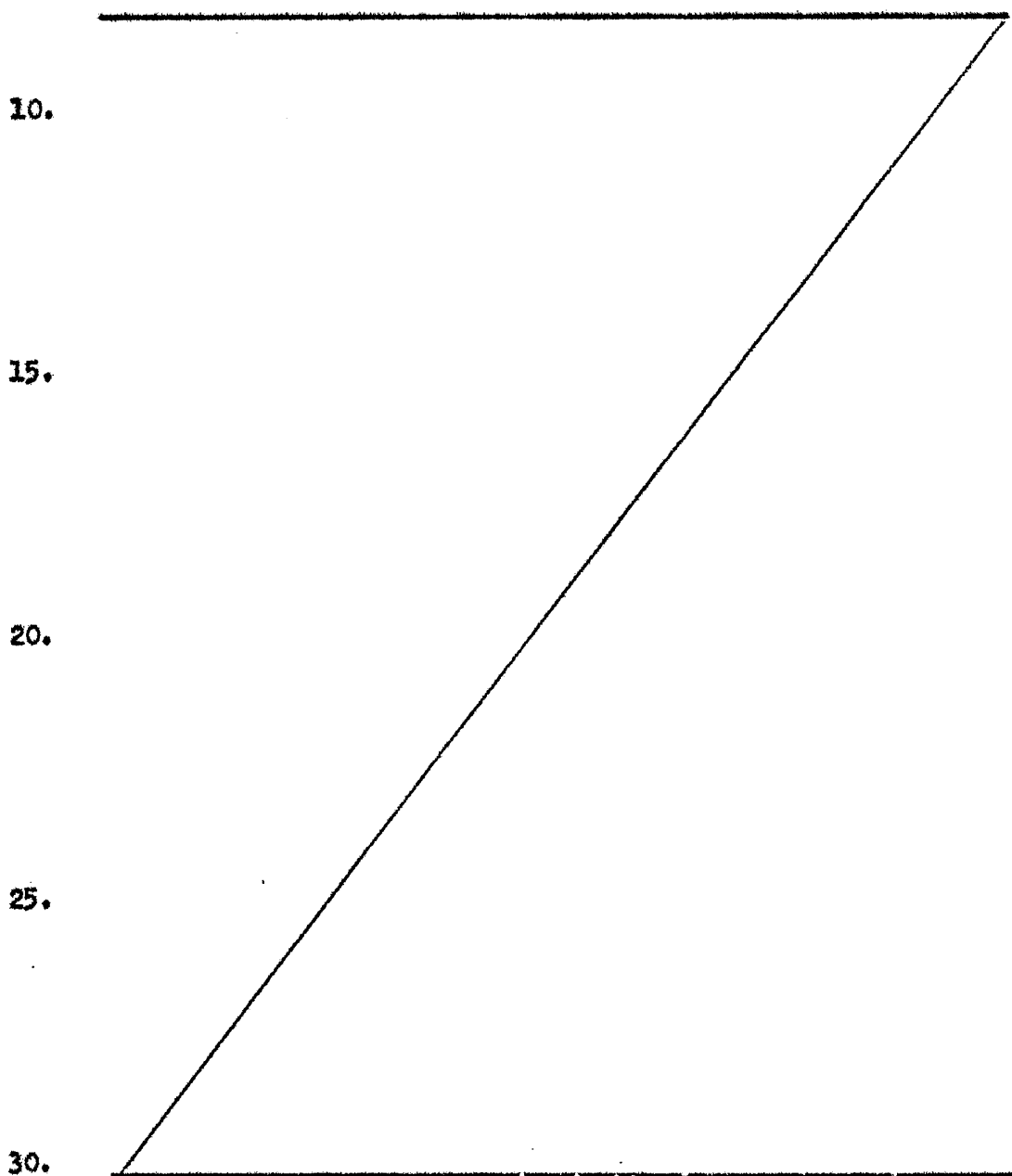
25.

30.

- Se ha comprobado que la sustancia SF-837 M₁ de 9,3", 4"-tri-alcenoilo de la fórmula (II) o (II') de acuerdo con esta invención presenta una elevada actividad antibacteriana para las bacterias gramnegativas y grampositivas tan alta como la sustancia madre SF-837 misma y puede ser utilizada como agente antibacteriano del mismo modo que la sustancia SF-837 o la sustancia SF-837 de 9,2'-di-acetilo o la sustancia SF-837 de 9-mono-acetilo para el fin terapéutico, con la ventaja de que el nuevo compuesto de la fórmula (II) o (II') de esta invención puede ser administrado oralmente en forma de preparado líquido sin dar el objetable sabor amargo. Además, se ha comprobado que la sustancia SF-837 M₁ de 9,3",4"-tri-alcenoilo de la fórmula (II) o (II') de acuerdo con esta invención da un efecto curativo superior al de la sustancia SF-837 original cuando es administrada por vía oral a los ratones que han sido infectados por vía intraperitoneal con Staphylococcus aureus.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los espectros antibacterianos de la sustancia SF-837 M₁ de 9,4"-di-acetil-3"-propionilo (abreviada como Compuesto nº 1), sustancia SF-837 M₁ de 9,3"-di-acetil-4"-propionilo -- (abreviada como Compuesto nº 2), sustancia SF-837 M₁ de 9-acetil-4"-isobutilil-3"-propionilo (abreviada como Compuesto nº 3), sustancia SF-837 M₁ de 9-acetil-4"-isovaleril-3"-propionilo -- (abreviada como Compuesto nº 4), sustancia SF-837 M₁ de 9,3"-dipropionil-4"-acetilo (abreviada como Compuesto nº 5), sustancia SF-837 M₁ de 9-acetil-3",4"-dipropionilo (abreviada como Compuesto nº 6) y sustancia SF-837 M₁ de 9,3",4"-tripropionilo (abreviada como Compuesto nº 7) aparecen en la Tabla 1 - que sigue, junto con los espectros antibacterianos de la sustancia original SF-837, la sustancia SF-837 de 9,2'-di-acetilo y la sustancia SF-837 de 9-mono-acetilo para fines de compara-
- 20.
- 25.
- 30.

ción. Las concentraciones inhibitoras mínimas (mg/ml) de estos compuestos para varios microorganismos de ensayo fueron determinadas de acuerdo con el método de dilución en serie -- standard usando caldo de infusión de corazón del cerebro como medio de incubación, siendo efectuada la estimación del crecimiento de los organismos del ensayo después de 24 horas de incubación a 37°C.



(Continuación)

Microorganismo ensayado	Concentraciones Inhibidoras Mínimas (mcg/ml)			
	Compuesto nº 7	sustancia SF-837 (comparativa)	9,2'-acetilo sus- tancia SF-837 (com- parativa)	9-mono-acetilo sustancia SF-837 (comparativa)
Staphylococcus aureus 209P	0.78	0.78	1.56	1.56
" " Terajima	1.56	1.56	1.56	1.56
" " Smith	0.78	0.19	0.39	0.78
Staphylococcus albus 1200A	1.56	0.78	1.56	0.78
Streptococcus faecalis ATCC 8043	0.78	1.56	3.12	1.56
Streptococcus hemolyticus Cook	0.19	0.09	0.19	0.39
Streptococcus hemolyticus D-90	1.56	1.56	1.56	1.56
Streptococcus pyogenes D-58	0.09	0.09	0.19	0.39
Diplococcus pneumoniae Tipo I	0.19	0.04	0.09	0.04
Diplococcus pneumoniae Tipo III	0.09	0.04	0.09	0.04
Bacillus subtilis FCI 219	0.78	0.78	0.78	0.78
" " ATCC 6633	1.56	1.56	3.12	1.56
Bacillus anthracis No. 119	0.78	0.78	1.56	1.56
Corynebacterium diphtheriae Tipo Gravis	0.19	0.19	0.39	0.19
Corynebacterium diphtheriae Tipo Intermedius	0.19	0.19	0.19	0.19
Sarcina lutea	0.09	0.09	0.19	0.09

- El efecto curativo de la sustancia SF-837 M_1 de 9,3"-4"-tri-alcanoilo de la fórmula (II) o (II') de esta invención en un tratamiento terapéutico de infecciones de Staphylococcus aureus 209P en los ratones fue ensayado del siguiente modo: Así pues, se inyectó una suspensión acuosa de un Staphylococcus aureus 209P patógeno en una solución acuosa de mucosidad gástrica al 5% por vía intraperitoneal a los ratones, cada uno de ellos a un tamaño de inóculo 100 veces superior a la cantidad de LD₅₀ de dicha cepa para la inoculación. Los ratones fueron clasificados en varios grupos cada uno de los cuales consistía en 10 ratones. Entonces se administró oralmente una dosificación de 100 mg/kg o 200 mg/kg de un compuesto de ensayo suspendido en una solución acuosa de goma arábiga al 2% por vía oral a los ratones infectados inmediatamente después de la inoculación. Los ratones así tratados fueron criados entonces del modo usual durante 7 días, y al 7º día después de la administración del compuesto de ensayo, se contó el número de ratones supervivientes de cada grupo. Los resultados del ensayo así obtenidos aparecen en la Tabla 2 que sigue.

T A B L A 2

Proporción de supervivencia en los ratones de cada grupo

	<u>Compuesto del ensayo #</u>	<u>Dosificación: 100 mg/kg</u>	<u>Dosificación: 200 mg/kg</u>
25.	Compuesto nº 1	6/10	10/10
	Compuesto nº 2	8/10	10/10
	Compuesto nº 3	4/10	10/10
	Compuesto nº 4	0/10	3/10
	Compuesto nº 5	4/10	8/10
	Compuesto nº 6	6/10	10/10
30.	Compuesto nº 7	5/10	10/10

(Cont. TABLA 2)

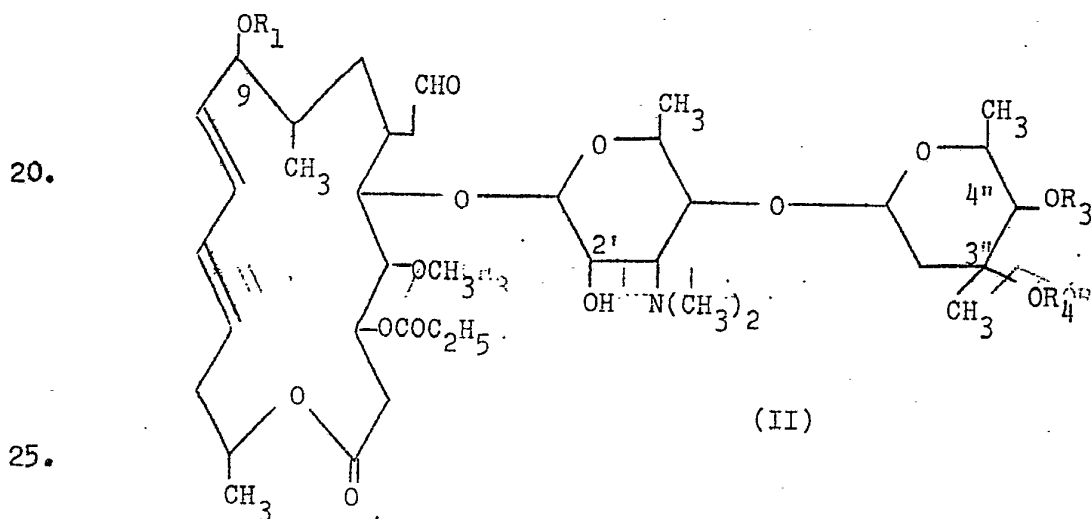
Compuesto del ensayo #	Proporción de supervivencia en los ratones de cada grupo	
	Dosificación: 100 mg/kg	Dosificación: 200 mg/kg
5. Sustancia SF-837 (comparativa)	0/10	6/10
Sustancia SF-837 de 9,2'-di-acetilo (comparativa)	0/10	6/10
Sustancia SF-837 de 9-mono-acetilo (comparativa)	5/10	8/10

10. * En la Tabla 2, los Compuestos 1 á 5 son los mismos que los indicados en la Tabla 1 mencionada más arriba. Como se verá claramente por los resultados de las tablas que preceden, la sustancia SF-837 M₁ de 9,3"-di-acetil-4"-propionilo (compuesto nº 2, que puede denominarse también sustancia SF-837 de 9,3"-di-acetilo) es la preferida entre los compuestos de la fórmula (II) o (II') de acuerdo con esta invención.

20. Cuando fue determinada la toxicidad aguda mediante la administración oral a varios grupos de ratones, cada uno de los cuales consistía en 5 ratones, se comprobó que la sustancia SF-837 M₁ de 9,3"-4"-tri-alcancilo de esta invención mostró un valor LD₀ de más de 3.200 mg/kg mientras que la sustancia SF-837 original (la base libre) mostró un valor LD₅₀ de 3.200 mg/kg. Además, la sustancia SF-837 M₁ de 9,3",4"-tri-alcancilo de esta invención prácticamente no presentó o no mostró el sabor amargo que es usualmente inherente a los antibióticos macrólidos, por lo que el nuevo compuesto de esta invención es ventajosamente apropiado para ser formulado como un preparado líquido que se pretenda administrar oralmente a los niños. A la vista de todas las propiedades microbiológicas y fisiológicas antes mencionadas de la sustancia SF-837 M₁ de -
- 25.
- 30.

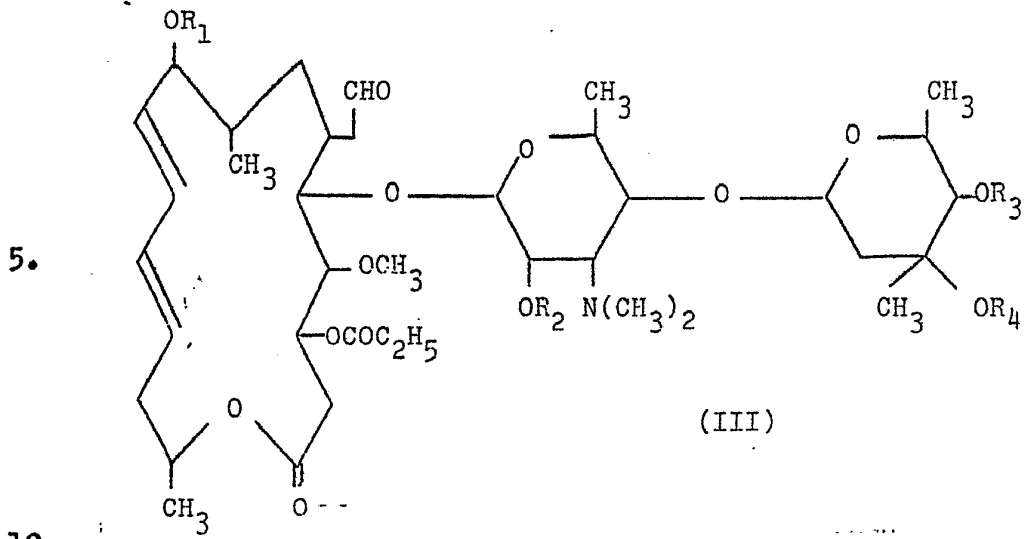
9,3",4"-tri-alcanoilo de esta invención, resultará evidente que la sustancia SF-837 M₁ de 9,3",4"-tri-alcanoilo de esta invención tiene unas propiedades mejoradas considerablemente como agente antibacteriano, en comparación con la sustancia SF-837 original. La sustancia SF-837 M₁ de 9,3",4"-tri-alcanoilo de esta invención puede ser formulada en una solución acuosa o suspensión de un modo farmacéutico convencional para la administración oral e igualmente para la inyección, y puede ser transformada, evidentemente, en otras diversas formulaciones, tales como pastillas, cápsulas, polvos y gránulos con ayuda de un transportador o vehículo farmacéuticamente aceptable ya conocido tal como almidón, lactosa, carbonato cálcico y otros del mismo modo que la sustancia SF-837 misma.

De acuerdo con un segundo aspecto de esta invención, se proporciona un proceso para la producción de la sustancia SF-837 M₁ de 9,3",4"-tri-alcanoilo de la fórmula (II):

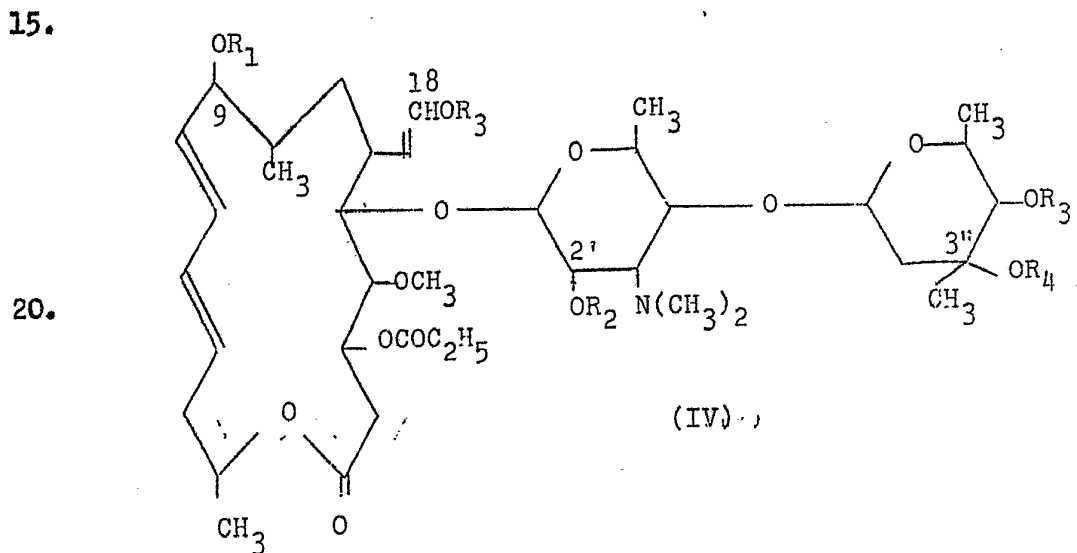


en la que R₁ y R₄ son cada uno un grupo acetilo propionilo y R₃ es un grupo acetilo, propionilo, n-butilirilo, isobutilirilo o isovalerilo, que consiste en hidrolizar parcialmente y de manera selectiva una sustancia SF-837 M₁ de 9,2',3",4"-tetra-alcanoilo de la fórmula (III):

30.



en la que R_1 , R_3 y R_4 son cada uno según han sido definidos más arriba y R_2 es un grupo acetilo o propionilo, o una sustancia SF-837 M_1 de 9,18,2',3'',4''-penta-alcanoilo de la fórmula (IV):



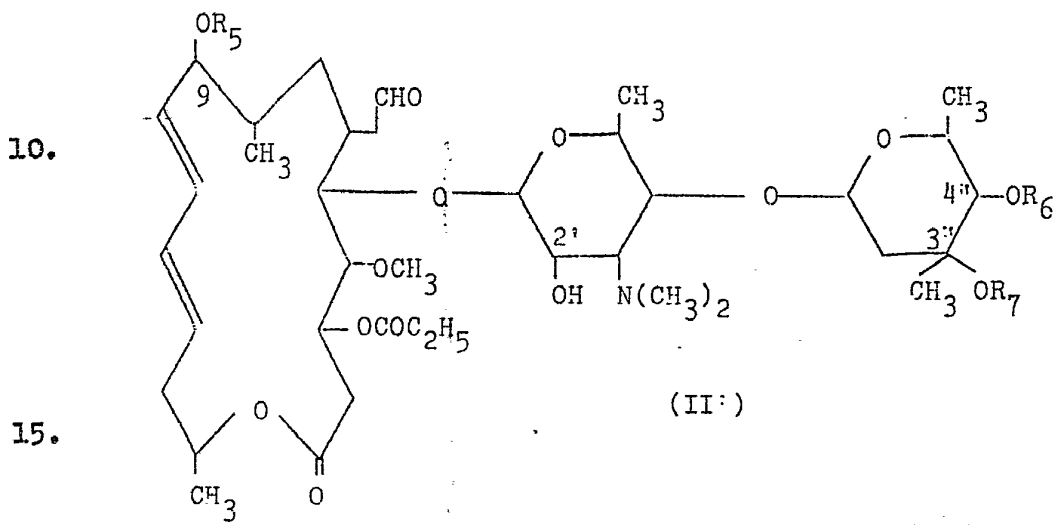
25.

en la que R_1 , R_2 , R_3 , y R_4 son cada uno según han sido definidos más arriba, o una mezcla de dicha sustancia SF-837 M_1 de 9,2', 3'', 4''-tetra-alcanoilo de la fórmula (III) y dicha sustancia SF-837 M_1 de 9,18,2',3'',4''-penta-alcanoilo de la fórmula (IV) en un alcohol acuoso o una acetona acuosa para

30.

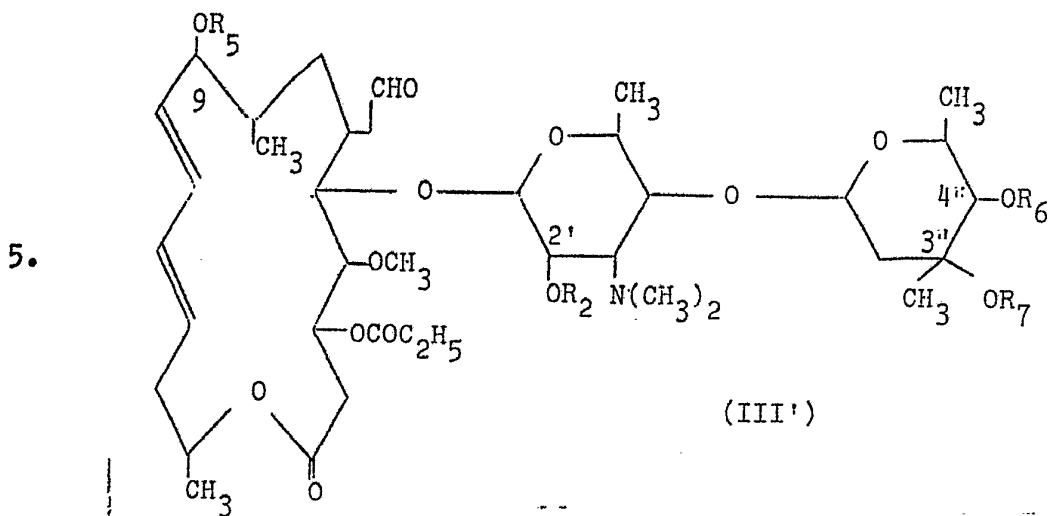
producir la sustancia deseada SF-837 M₁ de 9,3",4"-tri-alcanoilo de la fórmula (II).

De acuerdo con una forma de realización preferida de este segundo aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la producción de la sustancia SF-837 M₁ de 9,3",4"-tri-alcanoilo de la fórmula (II'):



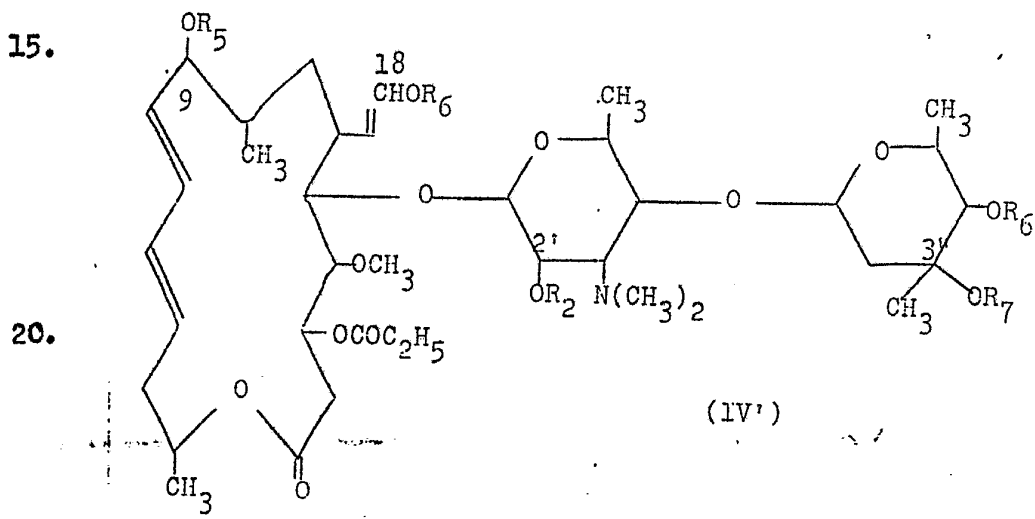
20. en la que R₅ es un grupo acetilo o propionilo, R₆ es un grupo acetilo, propionilo, iso-butirilo o iso-valerilo, y R₇ es un grupo acetilo o propionilo, con tal que cuando R₅ es acetilo, R₆ sea acetilo o propionilo, con tal que cuando R₅ y R₇ son cada uno acetilo, R₆ sea propionilo, con tal que cuando R₅ es acetilo y R₇ es propionilo, R₆ sea acetilo, propionilo, isobutirilo o isovalerilo, y con tal que cuando R₅ es propionilo, R₆ sea acetilo o propionilo y R₇ sea un grupo propionilo, que consiste en hidrolizar parcial y selectivamente una sustancia SF-837 M₁ de 9,2',3",4"-tetra-alcanoilo de la fórmula (III'):

30.



10.

en la que R_5 , R_6 y R_7 son cada uno según han sido definidos más arriba y R_2 es un grupo acetilo o propionilo, o una sustancia - SF-837 M_1 de 9,18,2',3'',4''-penta-alcanoilo de la fórmula (IV'):



25. en la que R_2 , R_5 , R_6 y R_7 son cada uno según han sido definidos más arriba, o una mezcla de dicha sustancia SF-837 M_1 de 9,2',3'',4''-tetra-alcanoilo de la fórmula (III') y dicha sustancia SF-837 M_1 de 9,18,2',3'',4''-penta-alcanoilo de la fórmula (IV') en un alcohol acuoso de 1-4 átomos de carbono o una acetona acuosa para producir la sustancia SF-837 M_1 de 9,3'',4''-tri-alcanoilo --
- 30.

deseada de la fórmula (II').

- En el proceso del segundo aspecto de la invención, se puede llevar a cabo la hidrólisis parcial y selectiva de la sustancia SF-837 M₁ de 9,2',3'',4''-tetra-alcancillo de partida de la fórmula (III) o (III') y/o de la sustancia SF-837 M₁ de 9,18,2',3'',4''-penta-alcancillo de partida de la fórmula (IV) o (IV') con la retirada preferencial o disociación del grupo (R₂) 2'-alcancillo y ocasionalmente con la retirada preferencial del grupo 18-alcancillo (R₃ o R₅ en la posición 18), de tal modo que la sustancia SF-837 M₁ de 9,2',3'',4''-tetra-alcancillo de partida (III) o (III') y/o la sustancia SF-837 M₁ de 9,18,2',3'',4''-penta alcancillo de partida se disuelva en el medio acuoso consistente en un alcohol acuoso, preferentemente un alcohol de 1-4 átomos de carbono conteniendo una proporción de agua, por ejemplo, metanol acuoso, etanol acuoso, propanol acuoso, butanol acuoso o acetona acuosa, y luego se calienta la solución resultante o se la deja en reposo a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 100°C. Esta reacción de hidrólisis puede ser completada en 2-4 días a temperatura ambiente, mientras que puede ser terminada en 6-10 horas o menos a una temperatura elevada comprendida entre 60°C y el punto de ebullición del disolvente usado.

- Quando se trata de la hidrólisis selectiva de la sustancia SF-837 M₁ de 9,18,2',3'',4''-penta-alcancillo (IV) o (IV'), -- esta hidrólisis puede ser efectuada bien sea dejando primeramente en reposo una solución conteniendo la sustancia SF-837 M₁ de 9,18,2',3'',4''-penta-alcancillo en el medio acuoso tal como una acetona acuosa y un alcohol acuoso a temperatura ambiente para efectuar la retirada preferencial del grupo 2'-alcancillo, seguido del calentamiento de la mezcla de reacción parcialmente hi--

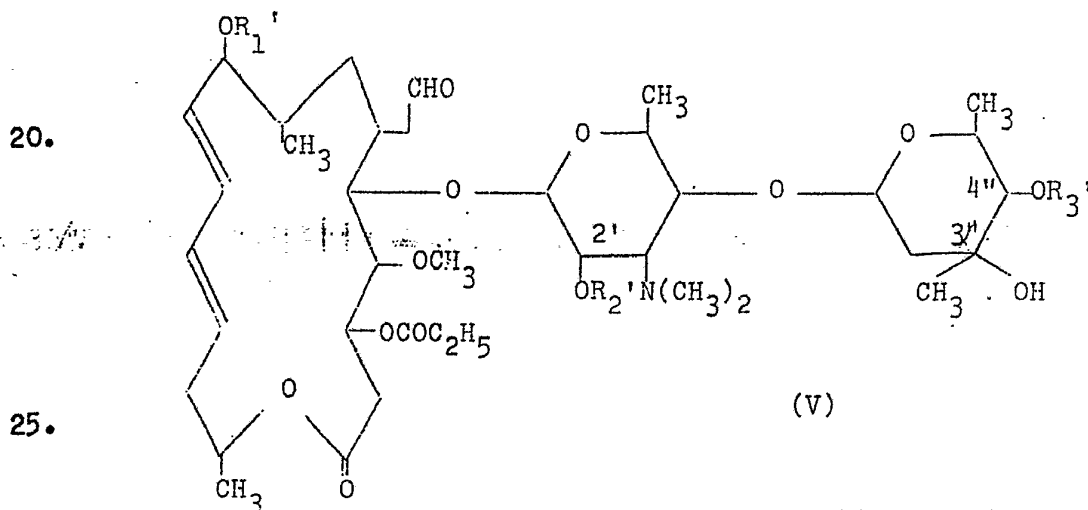
- drolizada a una temperatura elevada de 60-100°C para efectuar la retirada del grupo 18-alcancillo; o por calentamiento de la solución conteniendo la sustancia SF-837 M₁ de 9,18,2', 3",4"-penta-alcancillo inicialmente a una temperatura elevada
5. de 60-100°C, preferentemente en presencia de una pequeña cantidad (es decir 1-10% en peso) de una base débil tal como un carbonato de hidrógeno de metal alcalino, por ejemplo, carbonato de hidrógeno sódico; y una amina terciaria, por ejemplo, tri-etilamina, piridina, N-metilpiperacina, N-metilmorfolina
10. y similares para efectuar la retirada preferencial del grupo 2'-alcancillo y el grupo 18-alcancillo de una vez. Una mezcla de la sustancia SF-837 M₁ de 9,2',3",4"-tetra-alcancillo (III) o (III') y la sustancia SF-837 M₁ de 9,18,2',3",4"-penta-alcancillo (IV) o (IV') puede ser hidrolizada selectivamente en la --
15. sustancia SF-837 M₁ de 9,3",4"-tri-alcancillo (II) o (II') deseada por calentamiento de una solución de dicha mezcla en el medio acuoso a una temperatura elevada de 60-100°C en presencia de una base débil tal como se ha mencionado más arriba. -- El alcohol o acetona acuosos puede contener convenientemente
20. de 10 a 30% en volumen de agua. La recuperación del producto deseado (II) o (II') a partir de la mezcla de reacción puede ser conducida convenientemente por extracción de la mezcla de reacción con un disolvente orgánico tal como benceno o acetato de etilo, lavando la solución del extracto del producto deseado con agua y concentrando después dicha solución por eva-
25. poración del disolvente orgánico para depositar el producto -- deseado.

La sustancia SF-837 M₁ de 9,2',3",4"-tetra-alcancillo de la fórmula (III) o (III') y la sustancia SF-837 M₁ de --

30. 9,18,2',3",4"-penta-alcancillo de la fórmula (IV) o (IV') que

- son empleadas como material de partida en el proceso del segundo aspecto de la invención son en sí nuevos compuestos. En general, pueden ser preparadas por reacción de un anhídrido de ácido alcanólico apropiado con un material inicial seleccionado a partir de la sustancia SF-837 véase el "Journal of Antibiotic" Vol. 24, página 460 (1971), sustancia SF-837 de 9,2'-di-acetilo, sustancia SF-837 de 9-propionilo, sustancia SF-837 de 9,2'-dipropionilo y sustancia SF-837 M₁ de 9,2',4"-tri-acetilo (concedidas según se describe en el "Journal of Antibiotics" Vol. 24, páginas 457, 473 y 534, respectivamente (1971), siendo efectuada la reacción para la acilación de dicha sustancia inicial a una temperatura de 50-120°C en un disolvente orgánico en presencia de una base orgánica del tipo amina, por ejemplo, piridina, quinolina, α -picolina, dietilaminina, N-etilmorfina y trietilamina. Mediante nuestra investigación, hemos descubierto que los grupos 9- y 2'-hidroxilo de la sustancia SF-837 así como los grupos 9-, 2'- y 4"-hidroxilo de la sustancia SF-837 M₁ son relativamente muy reactivos para la acilación con un anhídrido de ácido alcanólico tal como el anhídrido acético o el anhídrido propiónico, que el grupo 3"-hidroxilo de la sustancia SF-837 o de la sustancia SF-837 M₁ es relativamente menos reactivo para la acilación, y que cuando se acila la sustancia SF-837 por reacción con un anhídrido de ácido alcanólico tal como anhídrido acético a una temperatura elevada de por ejemplo 50-120°C en presencia de una base orgánica apropiada tal como piridina bajo condiciones anhidras, los grupos 9- y 2'-hidroxilo de las mismas son acilados fácilmente con dicho anhídrido de ácido alcanólico y el grupo 4"-propionilo de la sustancia SF-837 se desplaza al grupo 3"-hidroxilo para -- convertir este último en el grupo 3"-propionilo, mientras que

- la posición 4" es acilada con dicho anhídrido de ácido alcanóico con el correspondiente desplazamiento del grupo 4"-propionilo a la posición 3". Cuando es acilada la sustancia SF-837 de 9,2'-di-acetilo o 9,2'-dipropionilo o la sustancia SF-837 M₁ de 9,2',4"-tri-acetilo con un anhídrido de ácido alcanóico del mismo modo que ha sido indicado más arriba, el desplazamiento del grupo 4"-propionilo o del grupo 4"-acetilo al grupo 3"-hidroxilo tiene lugar simultáneamente a la acilación de la posición 4" con dicho anhídrido de ácido alcanóico.
5. En consecuencia, la preparación de la sustancia SF-837 M₁ de 9,2',3",4"-tetra-alcanoilo de partida de la fórmula (III) puede ser conseguida generalmente por acilación de un material inicial seleccionado del grupo consistente en sustancia SF-837, sustancia SF-837 M₁ de 9,2',4"-tri-acetilo, sustancia SF-837 de 9,2'-di-acetilo, sustancia SF-837 de 9-propionilo y sustancia SF-837 de 9,2'-dipropionilo representadas por la fórmula general (V):
- 10.
- 15.



- en la que R₁', R₂' y R₃' son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo acetilo o propionilo, con un anhídrido de ácido alcanóico de la fórmula (VI):
- 30.



en la que R_3 es un grupo acetilo, propionilo, n-butililo, iso-butirilo o isovalenilo a una temperatura de 50 a 120°C y en presencia de una base orgánica del tipo mencionado más arriba.

5. Si se desea, puede usarse un disolvente orgánico apropiado que sea inerte para los reactivos empleados y los productos de reacción pueden ser usados como medio de reacción para la acilación. Cuando se emplea la sustancia SF-837 M_1 o la sustancia SF-837 de la fórmula general (V) donde R_1 y R_2 son ambos hidrógeno como sustancia inicial para ser acilada por el anhídrido de ácido alcanóico (VI), el anhídrido de ácido alcanóico (VI) debería ser seleccionado a partir del anhídrido acético y el anhídrido propiónico.
- 10.

15. La preparación de la sustancia SF-837 M_1 de 9,18,2',3", 4"-penta-alcanóico de partida de la fórmula (IV) puede ser conseguida de un modo similar por acilación de la sustancia SF-837 M_1 , sustancia SF-837, sustancia SF-837 M_2 de 9,2',4"-tri-acetilo, sustancia SF-837 de 9,2'-di-acetilo, sustancia SF-837 de 9-propionilo o sustancia SF-837 de 9,2'-dipropionilo representada por la fórmula general (V) con un anhídrido de ácido alcanóico de la fórmula (VI) a una temperatura de 50-120°C durante un tiempo prolongado o a una temperatura de 100-120°C y en presencia de una base orgánica del tipo arriba como se ha mencionado más arriba. Así pues, por ejemplo, la sustancia SF-837 M_1 de 9,2',4"-tri-acetil-3"-propionilo y la sustancia SF-837 M_1 de 9,18,2',4"-tetra-acetil-3"-propionilo pueden ser preparadas por acilación de la sustancia SF-837 con anhídrido acético a una temperatura de 50-120°C en presencia de una base orgánica de un tipo tal como la piridina, quinolina, α -picolina, dietilaminina, N-etilmorfolina y trietilamina. La sustancia SF-837 M_1 de 9,2',3"-tri-ace-
- 20.
- 25.
- 30.

5. til-4"-propionilo (es decir la sustancia SF-837 de 9,2'-3"-tri-acetilo) y la sustancia SF-837 M₁ de 9,18,2',3"-tetra-acetil-4"-propionilo (es decir, la sustancia SF-837 de 9,18,2',3"-tetra-acetilo) pueden ser preparadas por acilación de la sustancia SF-837 M₁ de 9,2',4"-tri-acetilo con anhídrido propiónico a una temperatura de 50-120°C en presencia de una base orgánica del tipo amina como se ha mencionado más arriba,

10. En el proceso de preparación de la sustancia SF-837 M₁ de 9,2',3",4"-tetra-alcanoilo de la fórmula (III), cuando se emplea la sustancia SF-837 M₁ $\left[R_1^1 = R_2^1 = R_3^1 = H \right]$ con respecto a la fórmula (V) como material inicial a acilar con el agente acilante de la fórmula (VI), se forma, en general, una sustancia SF-837 M₁ de 9,2',3",4"-tetra-alcanoilo de la fórmula (III) en la que los cuatro grupos alcanoilo en las posiciones 9, 2', 3" y 4" son idénticos entre sí y son igual que el residuo de alcanoilo del agente acilante empleado. Cuando se emplea la sustancia SF-837 como material inicial a acilar con el agente acilante de la fórmula (VI), este agente acilante empleado debería ser anhídrido acético o alternativamente anhídrido propiónico y se forma una sustancia SF-837 M₁ de 9,2',3",4"-tetra-alcanoilo de la fórmula (III) en la que el grupo 3"-alcanoilo es el grupo propionilo desplazado desde la posición 4" pero los grupos 9-,2'- y 3"-alcanoilo presentes en la misma son idénticos entre sí y son igual que el residuo acético o propiónico del agente acilante de la fórmula (VI) empleado. En caso de emplear la sustancia SF-837 de 9,2'-di-acetilo o la sustancia SF-837 de 9,2'-dipropionilo como material inicial a acilar con el agente acilante de la fórmula (VI), este agente acilante empleado puede ser uno de la fórmula (VI) en la que R₃ sea un grupo acetilo, propionilo, n-butililo, isobutililo o isova-

15.

20.

25.

30.

- lerilo, y se forma una sustancia SF-837 M_1 de 9,2',3'',4''-tetra-alcancilo de la fórmula (III) en la que el grupo 3''-alcancilo es el grupo propionilo desplazado desde la posición 4'', los -- grupos 9- y 2'-alcancilo son los mismos grupos acetilo o propionilo y el grupo 4''-alcancilo es idéntico al residuo alcancilo del agente acilante empleado. Cuando se usa la sustancia SF-837 M_1 de 9,2',3''-tri-acetilo como material inicial a aci-- lar, el agente acilante empleado puede ser uno de la fórmula (VI) donde R_2 es un grupo acetilo, propionilo, n-butililo, iso- butirilo o isovalerilo, y se forma una sustancia SF-837 M_1 de 9,2',3'',4''-tetra-alcancilo de la fórmula (III) donde los grupos 9-, 2'- y 3''-alcancilo son el mismo grupo acetilo y el -- grupo 4''-alcancilo es idéntico al residuo alcancilo del agente acilante empleado.
- 5.
- 10.
15. La acilación del material inicial de la fórmula (V) con el compuesto de agente acilante de la fórmula (VI) puede ser llevada a cabo convenientemente en un disolvente orgánico que sea inerte a la reacción de acilación y que puede ser preferentemente un disolvente orgánico de punto de ebullición relativamente alto tal como "diglyme" (es decir bis-(2-metoxi- etil)éter), dimetiléter de etilenglicol y tolueno. Naturalmente, puede usarse un disolvente orgánico de punto de ebullición más bajo tal como benceno a título de disolvente de reacción, si es más elevada la presión de reacción. Un exceso de piridina que es empleada como la base orgánica mencionada más arriba del tipo amina puede servir también ocasionalmente como disolvente de reacción. Por otro lado, un exceso del anhídrido de ácido alcánico que es utilizado como agente acilante, tal como el anhídrido acético y el anhídrido propiónico puede ser --
- 20.
- 25.
30. utilizado también como disolvente de reacción, con tal que -- esté presente una cantidad suficiente de la base orgánica en

el sistema de reacción. El anhídrido de ácido alcohólico de la fórmula (VI) usado como agente acilante puede ser el anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido de ácido n-butanóico, ácido iso-butanóico o anhídrido isovalérico. En vez de estos anhídridos ácidos, se puede emplear igualmente un reactivo equivalente funcional tal como el anhídrido ácido de la fórmula (VI), por ejemplo, una mezcla del cloruro ácido y una sal metálica del ácido correspondiente.

La temperatura de reacción para la acilación puede ser generalmente una temperatura elevada de 50-120°C. Cuando la temperatura de reacción rebasa los 100°C, se forman mayores cantidades de subproductos indeseados. Por otro lado, cuando la temperatura de reacción es inferior a 50°C, el tiempo de reacción necesario para completar la acilación es de 7 días -- aproximadamente. Es deseable, por consiguiente que la acilación sea conducida a una temperatura de 80-100°C y durante un tiempo de reacción de 10-20 horas. Cuando es acilado el material inicial de la fórmula (V) con el anhídrido de ácido alcohólico de la fórmula (VI) a una temperatura de reacción de 65-85°C durante un tiempo de reacción de 10-15 horas usando el agente acilante (VI) en una proporción de 1,5 a 2,0 equivalentes al material inicial (V), se forma casi exclusivamente la sustancia SF-837 M₁ de 9,2',3'',4''-tetra-alcanoilo (III) pero no se forma sustancialmente la sustancia SF-837 M₁ de 9,18,2',3'',4''-penta-alcanoilo (IV). Cuando se efectúa la acilación a una temperatura de 85-95°C, se forma la sustancia SF-837 M₁ de 9,2',3'',4''-tetra-alcanoilo de la fórmula (III) como producto principal y se forma la sustancia SF-837 M₁ de 9,18,2',3'',4''-penta-alcanoilo de la fórmula (IV) en menor cantidad. Cuando se lleva a cabo la acilación a una temperatura

relativamente más elevada de por ejemplo 110-120°C y durante un tiempo relativamente largo, puede ser acilado el grupo 18-aldehído del anillo lactona del material inicial (V), para dar una mayor proporción de la sustancia SF-837 M₁ de 9,18,2',3'',4''-penta-alcanoilo de la fórmula (IV).

5.

La sustancia SF-837 M₁ de 9,2',3'',4''-tetra-alcanoilo (III) o la sustancia SF-837 M₁ de 9,18,2',3'',4''-penta-alcanoilo (IV) o una mezcla de las mismas que ha sido preparada del mismo modo mencionado más arriba puede ser recuperada entonces a par-

10.

tir de la mezcla de reacción de acilación separando de ella el exceso del agente acilante que no ha reaccionado, el material inicial que no ha reaccionado y el disolvente de reacción. Con tal objeto, es conveniente mezclar la mezcla de reacción de --

15.

acilación con un volumen igual o superior de benceno o tolueno o acetato de etilo junto con una cantidad de agua y carbonato de hidrógeno sódico acuoso, se agita bien la mezcla resultante para transferir los productos de acilación a la capa de benceno, tolueno o acetato de etilo, se retira esta capa de benceno, to-

20.

lueno o acetato de etilo que contiene los productos de acila-- ción en solución de la fase acuosa de la mezcla y luego se lava con carbonato de hidrógeno sódico acuoso y con agua, siendo --

25.

concentrada posteriormente hasta la sequedad por evaporación - del disolvente orgánico para depositar los productos de acila- ción de la sustancia SF-837. De este modo, se puede recuperar la sustancia SF-837 M₁ de 9,2',3'',4''-tetra-alcanoilo de fórmula

30.

(III) a partir de la mezcla de reacción de acilación. En caso de que la mezcla de reacción de acilación contenga una propor- ción de la sustancia SF-837 M₁ de 9,18,2',3'',4''-penta-alcanoilo (IV), se puede recuperar una mezcla de la sustancia SF-837 M₁ de 9,2',3'',4''-tetra-alcanoilo (III) y la sustancia SF-837 M₁

- de 9,18,2',3",4"-penta-alcancillo (IV) por el procedimiento de recuperación citado anteriormente. La sustancia SF-837 M₁ de 9,2',3",4"-tetra-alcancillo (III) recuperada puede ser purificada posteriormente por cromatografía de una columna de gel de sílice con una mezcla de benceno-acetona como disolvente de revelado o mediante recristalización a partir de iso-propanol o por una combinación de estos procedimientos de purificación. Se puede conseguir el aislamiento de la sustancia SF-837 M₁ de 9,2',3",4"-tetra-alcancillo (III) a partir
- 5.
10. de la sustancia SF-837 M₁ de 9,18,2',3",4"-penta-alcancillo (IV) sometiendo la mezcla de estas sustancias a una cromatografía de columna convencional sobre gel de sílice con benceno-acetona como disolvente de revelado. Si se desea, no obstante, es posible que la mezcla de la sustancia SF-837 M₁ de 9,2',3",4"-tetra-alcancillo (III) y la sustancia SF-837 M₁ de 9,18,2',3",4"-penta-alcancillo (IV) como tal sea empleada como material de partida a hidrolizar parcialmente y de manera selectiva en el proceso del segundo aspecto de esta invención, porque ambas sustancias (III) y (IV) dan igualmente la sustancia SF-837 M₁ de 9,3",4"-tri-alcancillo de la fórmula (II) mediante la retirada selectiva del grupo 2'-alcancillo y el grupo 18-alcancillo de la misma de acuerdo con el proceso del segundo aspecto de esta invención.
- 15.
- 20.

- De acuerdo con un tercer aspecto de esta invención,
25. se proporciona un proceso para la producción de la sustancia SF-837 M₁ de 9,3",4"-tri-alcancillo de la fórmula (II) antes citada, que consiste primeramente en (1) acilar un material inicial seleccionado del grupo consistente en la sustancia SF-837, la sustancia SF-837 M₁ de 9,2',4"-tri-acetilo, la sustancia SF-837 de 9,2'-di-acetilo, la sustancia SF-837 de
- 30.

- 9-propionilo y la sustancia SF-837 de 9,2'-dipropionilo representada por la fórmula (V) antes indicada, con un anhídrido de ácido alcanólico de la fórmula (VI) antes citada a una temperatura de 50 a 120°C y en presencia de una base orgánica tal como piridina, quinolina, α -picolina, dietilammina, N-etilmorfolina y trietilamina durante un tiempo suficiente para producir una sustancia SF-837 M₁ de 9,2',3",4"-tetra-alcanilo de la fórmula (III) antes citada o una sustancia SF-837 M₁ de 9,18,2',3",4"-penta-alcanilo de la fórmula (IV) antes indicada o una mezcla de estas sustancias (III) y (IV); y en (ii) hidrolizar parcial y selectivamente la sustancia SF-837 M₁ de 9,2',3",4"-tetra-alcanilo de la fórmula (III) antes citada o la sustancia SF-837 M₁ de 9,18,2',3",4"-penta-alcanilo de la fórmula (IV) o una mezcla de estas sustancias (III) y (IV) en un alcohol acuoso o una acetona acuosa para producir la sustancia SF-837 M₁ de 9,3",4"-tri-alcanilo desecada de la fórmula (II).
- 5.
- 10.
- 15.

- De acuerdo con un cuarto aspecto de esta invención, se proporciona una composición farmacéutica apropiada para ser usada en el tratamiento de las infecciones bacterianas en un animal viviente, comprendiendo una cantidad terapéuticamente efectiva de una sustancia SF-837 M₁ de 9,3",4"-tri-alcanilo de la fórmula (II) o (II') antes citada y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la sustancia SF-837 M₁ de 9,3",4"-tri-alcanilo, en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable.
- 20.
- 25.

La presente invención será ilustrada seguidamente con referencia a los siguientes Ejemplos a los que no se limita la invención.

30. Ejemplo 1

- (a) Se disolvió la sustancia SF-837 (10 g) en una mezcla de 60 cc de piridina y 30 cc de anhídrido acético, y la solución resultante fue calentada a 100°C durante 10,5 horas y posteriormente fue dejada en reposo a temperatura ambiente durante 1 día para completar la reacción de acilación. Una muestra tomada de la mezcla de reacción fue examinada por una cromatografía de capa delgada sobre placa de gel de sílice usando una mezcla de benceno-acetona (4:1) como disolvente de revelado (coloreado por ácido sulfúrico), y se observó entonces que los productos de acilación de la sustancia SF-837 contenían la sustancia SF-837 M_1 de 9,2',4"-tri-acetil-3"-propionilo como ingrediente principal y menores proporciones de la sustancia SF-837 de 9,2'-di-acetilo y de la sustancia SF-837 M_1 de 9,18,2',4"-tetra-acetil-3"-propionilo.

- La mezcla de reacción fue concentrada hasta la sequedad bajo presión reducida, y el residuo fue extraído con benceno y posteriormente se lavó con benceno el extracto de benceno resultante. El extracto de benceno así obtenido fue concentrado hasta la sequedad, y el residuo fue recogido en un pequeño volumen de benceno. La solución resultante en benceno fue pasada a través de una columna de gel de sílice, que fue posteriormente revelada con un disolvente mezclado de benceno-acetona (14:1). El eluado fue recogido en fracciones de 10 ml. Las fracciones números 55 a 80 fueron combinadas entre sí y concentradas hasta la sequedad para dar 2,5 g. de un producto en polvo de sustancia SF-837 M_1 de 9,18,2',4"-tetra-acetil-3"-propionilo.

- | | |
|---|-------------|
| Punto de fusión | : 105-110°C |
| Peso molecular (determinado por espectrometría de masa) | : 981 |

Espectro N.M.R. (en deutero-
cloroformo)

: No se observó señal
alguna del grupo -CHO.

Este producto no tenía prácticamente actividad antibacteriana.

5. (b) Se combinaron entre sí las fracciones números 90 a 135 del citado eluado y fueron concentradas hasta la sequedad para dar 4,9 g. de un polvo consistente en sustancia -- SF-837 M₁ de 9,2',4"-tri-acetil-3"-propionilo. Este polvo fue cristalizado a partir de isopropanol para dar la sustancia -- SF-837 M₁ de 9,2',4"-tri-acetil-3"-propionilo purificada que tenía las siguientes propiedades:

Punto de fusión : 218-222°C (con descomposición y coloración)

Peso molecular (determinado por espectrometría de masa) : 939

15. Espectro N.M.R. (en deutero-cloroformo) : Señal del grupo -CHO a 9,65

Este producto tenía actividad antibacteriana pero inferior a la de la sustancia SF-837 M₁ de 9,4"-di-acetil-3"-propionilo.

20. (c) Se combinaron entre sí las fracciones números 81 a 89 del eluado antes citado y fueron concentradas hasta la sequedad para dar 1,0 g. de un polvo consistente en una mezcla de sustancia SF-837 M₁ de 9,18,2',4"-tetra-acetil-3"-propionilo y sustancia SF-837 M₁ de 9,2',4"-tri-acetil-3"-propionilo.

25. (d) Se disolvió la sustancia SF-837 M₁ de 9,2',4"-tri-acetil-3"-propionilo (4,0 g) obtenida en el procedimiento anterior (b) en 50 cc. de metanol acuoso al 90% (es decir, metanol conteniendo 10% en volumen de agua), y la solución resultante fue calentada a 60°C durante 10 horas para efectuar la hidrólisis parcial y selectiva de dicha sustancia SF-837 M₁ de 9,2',4"-tri-acetil-3"-propionilo. La mezcla de reacción así --

30.

- obtenida fue mezclada con grandes volúmenes de agua y benceno, y la capa acuosa de la mezcla resultante fue ajustada a un pH de 8 por adición de carbonato de hidrógeno sódico acuoso. La mezcla fue sacudida entonces vigorosamente y posteriormente -
5. dejada en reposo durante un poco tiempo. La fase de benceno - fue separada de la fase acuosa, lavada con agua y posterior- mente concentrada hasta la sequedad para dar 3,6 g. de un pro- ducto cristalino de sustancia SF-837 M_1 de 9,4"-di-acetil-3"- propionilo. Este producto fue recrystalizado a partir de iso- propanol para dar un producto que tenía las siguientes propie- dades:
- 10.

- | | | |
|-----|--|---|
| | Punto de fusión | : 228-230°C (con des-
composición) |
| | Peso molecular (determinado por
espectrometría de masa) | : 897 |
| 15. | Rotación óptica específica | : $[\alpha]_D^{22} -63,0^{\circ}$
(1%, CHCl ₃) |
| | Espectro N.M.R. (en deutero-
cloroformo) | : Señal del grupo -CHO
a 9,67 |

- (e) Se disolvieron 3,0 g. de la mezcla de sustancia -- SF-837 M_1 de 9,15,2',4"-tetra-acetil-3"-propionilo y sustan- cia SF-837 M_1 de 9,2',4"-tri-acetil-3"-propionilo obtenida en el procedimiento (c) antes indicado en 300 cc. de etanol acuoso -- al 80% (es decir, etanol conteniendo 20% en volumen de agua), y la solución resultante fue calentada a 80°C durante 20 horas para la hidrólisis parcial y selectiva. La mezcla de reacción
20. así obtenida fue ajustada posteriormente a un pH de 8,0 por -- adición de carbonato de hidrógeno sódico acuoso y posteriormente extraída por benceno. El extracto resultante en benceno fue la- vado con agua y concentrado hasta la sequedad para obtener 2,0 g de un producto cristalino de sustancia SF-837 M_1 de 9,4"-di-
25. acetil-3"-propionilo. Este producto fue recrystalizado a partir
- 30.

de isopropanol para dar un producto que tenía las mismas propiedades que se ha mencionado en el procedimiento (d).

5. (f) Se disolvieron 0,6 g. de la sustancia SF-837 M₁ de 9,18,2',4"-tetra-acetil-3"-propionilo obtenida en el procedimiento (a) antes citado en 100 cc de metanol acuoso al 90%, y la solución resultante fue dejada en reposo a temperatura ambiente durante la noche. Una gran parte de la sustancia SF-837 M₁ acilada antes mencionada se convirtió en sustancia SF-837 M₁ de 9,18,4"-tri-acetil-3"-propionilo que tenía un punto de fusión de 113-116°C y un peso molecular de 939 medido por espectrometría de masa. Este producto no tenía actividad antibacteriana. Esta sustancia SF-837 M₁ de 9,18,4"-tri-acetil-3"-propionilo (0,5 g) fue disuelta nuevamente en 20 cc de etanol acuoso al 80% conteniendo 5% en volumen de trietilamina, y la solución resultante fue calentada sobre un baño de agua durante 6 horas bajo reflujo para efectuar la retirada del grupo 18-acetilo por la hidrólisis. La mezcla de reacción así obtenida fue concentrada hasta la sequedad bajo presión reducida para dar 0,45 g. de un producto cristalino e incoloro de sustancia SF-837 M₁ de 9,4"-di-acetil-3"-propionilo. Este producto fue recrystalizado a partir de isopropanol para dar un producto de sustancia SF-837 M₁ de 9,4"-di-acetil-3"-propionilo, punto de fusión 228 a 230°C (con descomposición).
- 10.
- 15.
- 20.

Ejemplo 2

25. (a) Se mezcló sustancia SF-837 M₁ de 9,2',4"-tri-acetilo (2 g.) (que era conocida como la sustancia SF-837 de 2',4",9-tri-O-acetil-4"-depropionilo según se describe en el "Journal of Antibiotics" Vol. 24, páginas 534-535 (1971) con una mezcla de 8 cc de piridina y 8 cc de anhídrido propiónico, y se calentó la mezcla a 100°C durante 50 horas. La mezcla de
- 30.

reacción fue vertida en un gran volumen de agua helada, que fue posteriormente extraída tres veces con porciones de 100 cc. de benceno. Los extractos resultantes en benceno fueron combinados entre sí, secados sobre sulfato sódico anhidro y posteriormente concentrados.

5.

La solución concentrada fue cromatografiada en una columna de gel de sílice (3 x 20 cm) usando una mezcla de benceno-acetona (15:1) como disolvente de revelado. El eluado de la columna fue recogido en fracciones de 10 g. Las fracciones número 25-33 fueron combinadas entre sí y concentradas para dar 800 mg. de un producto en polvo de sustancia SF-837 M₁ de 9,2',3"-tri-acetil-4"-propionilo (es decir, sustancia SF-837 de 9,2',3"-tri-acetilo).

10.

Punto de fusión : 90-95°C (humedecido)

15.

Peso molecular (determinado por espectrometría de masa) : 939

(b) La sustancia purificada SF-837 M₁ de 9,2',3"-tri-acetil-4"-propionilo (800 mg) obtenida en el procedimiento anterior (a) fue disuelta en 30 cc. de metanol acuoso al 90% (es decir, metanol conteniendo 10% en volumen de agua), y la solución resultante fue dejada en reposo a 40°C durante la noche para efectuar la hidrólisis. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida, y el residuo siruposo fue mezclado con isopropanol para depositar 600 mg. de un producto cristalino de sustancia SF-837 M₁ de 9,3"-di-acetil-4"-propionilo (es decir, sustancia SF-837 de 9,3"-di-acetilo). Este producto fue recristalizado a partir de isopropanol para dar un producto puro que tenía las siguientes propiedades:

20.

25.

Punto de fusión : 198-203°C (con descomposición)

30.

Peso molecular (determinado por espectrometría de masa) : 897

- (c) Las fracciones números 6-22 obtenidas a partir de la cromatografía de columna que fue efectuada en el procedimiento anterior (a) fueron combinadas entre sí y concentradas para dar 850 mg. de un polvo que comprendía una mezcla de sustancia SF-837 de 9,18,2',3"-tetra-acetilo y sustancia SF-837 de 9,2',3"-tri-acetilo. Este polvo fue disuelto en 40 cc. de etanol acuoso al 80% conteniendo 5% en volumen de trietilamina, y la solución resultante fue calentada a 65°C durante 8 horas para la hidrólisis parcial. La mezcla de reacción así obtenida fue concentrada y el residuo siruposo fue mezclado con 5 cc. de isopropanol para depositar 400 mg. de un polvo de sustancia SF-837 de 9,3"-di-acetilo como segunda cosecha, punto de fusión 198-203°C (descomposición).

Ejemplo 3

15. (a) Se disolvió sustancia SF-837 de 9,2'-di-acetilo (1,0 g.) en una mezcla de 5 cc. de piridina y 4 cc. de anhídrido acético, y la solución resultante fue calentada a 105-110°C durante 60 horas para la acetilación de la sustancia SF-837 de 9,2'-di-acetilo. La mezcla de la reacción de acilación fue vertida en un gran volumen de agua helada, que fue extraída entonces dos veces con porciones de 100 cc. de benceno. Los extractos de benceno combinados fueron lavados con una solución acuosa de sulfato de hidrógeno potásico al 5%, después con una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico y finalmente con agua. La solución de benceno (los extractos lavados) fue concentrada hasta la sequedad para dar 0,9 g. de un producto en polvo incoloro que comprendía sustancia SF-837 M₁ de 9,18,2',4"-tetra-acetil-3"-propionilo.
- 20.
- 25.
30. (b) La sustancia purificada SF-837 M₁ de 9,18,2',4"-tetra-acetil-3"-propionilo (0,98 g.) obtenida en el procedimiento anterior (a) fue disuelta en 80 cc. de etanol acuoso

5. al 80% conteniendo 5% en volumen de trietilamina, y la solución resultante fue calentada durante 8 horas bajo reflujo para la hidrólisis. La mezcla de reacción fue concentrada -- hasta la sequedad para dar 0,8 g. de un producto cristalino de sustancia SF-837 M_1 de 9,4"-di-acetil-3"-propionilo, punto de fusión 228-230°C (descomposición).

Ejemplo 4

10. (a) Se disolvió una sustancia SF-837 de 9-propionilo (20 g.) en una mezcla de 80 cc. de piridina y 40 cc. de anhídrido acético, y la solución resultante fue calentada a 100°C durante 20 horas para la acilación de la sustancia SF-837 de 9-propionilo. La mezcla de reacción así obtenida fue vertida entonces en 200 cc. de agua conteniendo 50 g. de hielo, siendo posteriormente neutralizada por adición de carbonato sódico acuoso y extraída tres veces con porciones de 100 cc. de acetato de etilo. Los extractos resultantes en acetato de etilo fueron combinados entre sí, secados sobre sulfato sódico anhidro y concentrados por evaporación del disolvente para dar 21 g. de un residuo siruposo comprendiendo sustancia SF-837 M_1 de 9-propionil-2',4"-di-acetil-3"-propionilo y una menor proporción de sustancia SF-837 M_1 de 9-propionil-18,2',4"-tri-acetil-3"-propionilo.

25. (b) El residuo siruposo obtenido en el procedimiento anterior (a) fue vertido en 280 cc. de metanol acuoso al 90%, y la solución resultante fue calentada a una temperatura de 65°C durante 5 horas, mezclada con 6 cc. de trietilamina y posteriormente calentada a una temperatura de 65°C durante 9 horas más. La mezcla de la reacción de hidrólisis así obtenida fue concentrada hasta la sequedad y el residuo fue disuelto en 30. 30 cc. de isopropanol. La solución resultante fue dejada en--

- friar y en reposo, depositándose un producto cristalino. Este producto (12 g) fue recogido por filtración e identificado como la sustancia SF-837 M₁ de 9-propionil-4"-acetil-3"-propionilo. Este producto fue recristalizado a partir de isopropanol -
5. para dar un producto que tenía un punto de fusión de 205-208°C (descomposición) y un peso molecular de 911 determinado por -- espectrometría de masa.

Ejemplo 5

- Se disolvió la sustancia SF-837 de 9,2'-di-acetilo
10. (1,0 g) en una mezcla de 50 cc. de piridina y 10 cc. de anhídrido isobutanóico, y la solución resultante fue calentada a 100°C durante 48 horas. La mezcla de reacción así obtenida -- que contenía sustancia SF-837 M₁ de 9,2'-di-acetil-4"-isobutiril-3"-propionilo y una proporción inferior de sustancia SF-837 M₁
15. de 9,2'-di-acetil-18,4"-di-isobutiril-3"-propionilo fue elaborada seguidamente del mismo modo que en el Ejemplo 4 (a) y (b), dando 0,25 g. de un producto en polvo de sustancia SF-837 M₁ de 9-acetil-4"-isobutiril-3"-propionilo. Este producto en polvo mostró un punto de fusión de 140-145°C (humedecido) y un --
20. peso molecular de 925 determinado por espectrometría de masa.

Ejemplo 6

- Se disolvió sustancia SF-837 de 9,2'-di-acetilo (1,0 g) en 50 cc. de piridina, a la que se añadieron después 10 cc. de anhídrido isovalérico. La mezcla fue calentada a 100°C durante
25. 48 horas. La mezcla de la reacción de acilación así obtenida - conteniendo sustancia SF-837 M₁ de 9,2'-di-acetil-4"-isovaleril-3"-propionilo y una proporción inferior de sustancia SF-837 M₁ de 9,2'-di-acetil-18,4"-di-isovaleril-3"-propionilo fue elaborada posteriormente del mismo modo que en el Ejemplo 4 (a) y
30. (b) para obtener 0,2 g. de un polvo de sustancia SF-837 M₁ de

9-acetil-4"-isovaleril-3"-propionilo.

5. Punto de fusión: : 135-140°C (humedecido)
- Peso molecular (determinado por espectrometría de masa) : 939
- Espectro N.M.R. (en deutero cloroformo) : Señal del grupo -CHO a 9,67

Ejemplo 7

10. (a) Se disolvió sustancia SF-837 (100 g.) en una mezcla de 600 cc. de piridina y 30 cc. de anhídrido acético, y la solución resultante fue calentada a 100°C durante 23 horas para la acetilación de la sustancia SF-837. La mezcla de reacción así obtenida fue vertida en 2,5 l. de agua helada, que fue posteriormente neutralizada por adición de carbonato de hidrógeno sódico acuoso y seguidamente extraída con 1 litro de benceno.
15. El extracto de benceno así obtenido fue lavado con una solución acuosa de sulfato de hidrógeno potásico al 10%, después con una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico y finalmente con agua y fue secada posteriormente sobre carbonato de hidrógeno sódico anhidro, seguido de la concentración bajo presión reducida. Se obtuvo un residuo siruposo (120 g.) comprendiendo sustancia SF-837 M_1 de 9,2',4"-tri-acetil-3"-propionilo y una proporción inferior de sustancia SF-837 M_1 de 9,18, 2',4"-tetra-acetil-3"-propionilo.
- 20.

- (b) El residuo obtenido en el procedimiento anterior (a) fue disuelto en 500 cc. de metanol acuoso al 80%, y la solución resultante fue dejada en reposo a 60°C durante 7 horas.
25. La solución de reacción fue dejada entonces para que depositara 41 g. de un producto cristalino de sustancia SF-837 M_1 de 9,4"-di-acetil-3"-propionilo, punto de fusión 228-230°C (descomposición).

30. (c) El licor madre del que se había retirado dicho --

- producto cristalino fue posteriormente concentrado y mezclado con 300 cc. de etanol acuoso al 80% y 20 cc. de trietilamina. La mezcla así obtenida fue calentada a 65°C durante 8 horas para la hidrólisis parcial. La mezcla de reacción así obtenida fue dejada en reposo al frío, depositándose 39 g. más de un producto cristalino de sustancia SF-837 M_1 de 9,4"-di-acetil-3"-propionilo, punto de fusión 228-230°C (descomposición).

Ejemplo 8

- (a) Se disolvió ácido isovalérico (18,6 g) en 100 cc. de metanol conteniendo 9,2 g. de hidróxido sódico, y la solución resultante fue concentrada hasta la sequedad y el residuo sólido fue recogido entonces en una cantidad de benceno. La mezcla fue concentrada nuevamente hasta la sequedad y el residuo fue mezclado con 22 g. de cloruro de isovalerilo bajo enfriamiento. Después de 1 hora, la mezcla obtenida fue mezclada con 12 g. de sustancia SF-837 de 9,2'-di-acetilo y posteriormente calentada a 100°C durante 56 horas. La mezcla de la reacción de acilación así obtenida conteniendo sustancia SF-837 M_1 de 9,2'-di-acetil-4"-isovaleril-3"-propionilo y una proporción inferior de sustancia SF-837 M_1 de 9,2',18-tri-acetil-4"-isovaleril-3"-propionilo fue vertida en un gran volumen de agua helada, que fue posteriormente neutralizada por adición de carbonato de hidrógeno sódico y luego extraída con 250 cc. de benceno. El extracto de benceno fue lavado con agua y concentrado. La solución concentrada resultante fue pasada por una columna de gel de sílice (4 x 20 cm) para cromatografía, y la columna fue revelada con benceno-acetona (20:1 en volumen). El eluado procedente de la columna de gel de sílice fue recogido en fracciones de 8 cc. Las fracciones números 45-53 fueron combinadas entre sí y concentradas hasta la sequedad para dar 3,6 g. de un

residuo que comprendía principalmente sustancia SF-837 M₁ de 9,2'-di-acetil-4"-isovaleril-3"-propionilo.

5. (b) La sustancia SF-837 M₁ de 9,2'-di-acetil-4"-iso-
valeril-3"-propionilo (3,5 g) obtenida en el procedimiento an-
terior (a) fue disuelta en 100 cc. de acetona acuosa (es decir,
una mezcla de acetona y agua a una relación de 7:3 en volumen).
La solución resultante fue calentada a una temperatura de 50°C
durante la noche bajo agitación. La mezcla de la reacción de -
hidrólisis así obtenida fue concentrada entonces hasta la se-
10. quedad bajo presión reducida para dar 3,0 g. de un producto en
polvo de sustancia SF-837 M₁ de 9-acetil-3"-propionil-4"-isova-
lerilo. punto de fusión 135-140°C.

Ejemplo 9

15. (a) Se calentó una mezcla de 5 g. de la sustancia --
SF-837 de 9,2'-di-acetilo, 100 cc. de piridina y 40 cc. de anhí-
drido propiónico a 100°C durante 16 horas. La mezcla de reacción
en forma de solución de color negro fue vertida entonces en un
gran volumen de agua helada, y la fase acuosa de la mezcla fue
ajustada a un pH de 8,0 por adición de carbonato de hidrógeno
20. sódico acuoso. La mezcla fue extraída entonces con benceno, y
el extracto de benceno fue lavado con agua y concentrado hasta
la sequedad. El residuo fue recogido en un pequeño volumen de
benceno y la solución de benceno fue cromatografiada pasándola
por una columna de gel de sílice (4 x 20 cm) y revelándola con
25. una mezcla disolvente de 10:1 de benceno-acetona. El eluado fue
recogido en fracciones de 5 g., y las fracciones números 35-44
fueron combinadas entre sí y concentradas hasta la sequedad, -
dando 1,1 g. de la sustancia SF-837 de 9,2'-di-acetil-18,3"-di-
propionilo que mostró las siguientes propiedades:

30. Punto de fusión : 95-101°C (humedecido)

Peso molecular (determinado por análisis espectral de masa) : 1.009

Absorción de resonancia magnética nuclear (en $CDCl_3$) : No se observó señal del grupo CHO.

5. Actividad antibacteriana : No se observó sustancialmente.

A partir de las fracciones números 47-58 del eluado se recuperaron 1,0 g. de la sustancia SF-837 de 9,2'-di-acetil-3"-propionilo que mostró las siguientes propiedades:

Punto de fusión : 106 - 108°C

10. Peso molecular (determinado por análisis espectral de masa) : 953

Absorción de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$) : Se observó señal del grupo CHO a 9,67

15. Actividad antibacteriana : Inferior a la de la sustancia SF-837 de 9-acetil-3"-propionilo.

(b) Se disolvió la sustancia SF-837 de 9,2'-di-acetil-3"-propionilo (0,5 g.) en 100 cc. de metanol acuoso al 90% -- (una mezcla de metanol y agua en una relación de 9:1 en volumen), y la solución fue calentada a 60°C durante 8 horas para

20. efectuar la hidrólisis selectiva. La mezcla de reacción fue mezclada con un gran volumen de agua, neutralizada con carbonato de hidrógeno sódico acuoso y posteriormente extraída con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo resultante

25. fue lavado con agua y concentrado hasta la sequedad para dar 0,35 g. de sustancia SF-837 M_1 de 9-acetil-3",4"-dipropionilo (es decir, la sustancia SF-837 de 9-acetil-3"-propionilo) que mostró las siguientes propiedades:

Punto de fusión : 222-224°C

30. Peso molecular (determinado por análisis espectral de masa) : 911

Absorción de resonancia magnética nuclear (en $CDCl_3$)

: Se observó señal del grupo CHO a 9,68.

(c) Posteriormente, se disolvió la sustancia SF-837 de 9,2'-di-acetil-18,3"-di-propionilo (1,0 g.) en 40 cc. de metanol acuoso al 90%, y la solución fue dejada en reposo a temperatura ambiente durante 2 días. La solución de reacción fue concentrada entonces hasta la sequedad, dando 0,85 g. de un producto en polvo de la sustancia SF-837 de 9-acetil-18,3"-di-propionilo que mostró las siguientes propiedades:

- 10. Punto de fusión : 103-106°C
- Peso molecular (determinado por análisis espectral de masa) : 967
- Actividad antibacteriana : No se observó.

Esta sustancia SF-837 de 9-acetil-18,3"-di-propionilo fue disuelta en 60 cc. de etanol acuoso al 80% conteniendo 5% de trietilamina, y la solución fue calentada a 80°C durante 10 horas. La mezcla de reacción fue neutralizada con carbonato de hidrógeno sódico acuoso y posteriormente extraída con benceno. La solución de benceno (el extracto) fue lavada con agua y concentrada hasta la sequedad, dando 0,5 g. de un producto cristalino de sustancia SF-837 M_1 de 9-acetil-3"-4"-dipropionilo (es decir, sustancia SF-837 de 9-acetil-3"-propionilo) como cosecha adicional.

Ejemplo 10

- 25. (a) Se disolvió la sustancia SF-837 (3,0 g) en una mezcla de 50 cc. de piridina y 15 cc. de anhídrido propiónico, y la mezcla así obtenida fue calentada a 100°C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue vertida en un gran volumen de agua helada para depositar los productos de acilación de la sustancia
- 30. SF-837 (una mezcla de sustancia SF-837 de 9,18,2'-3"-tetra-pro

pionilo y sustancia SF-837 de 9,2',3"-tri-propionilo) que fue recogida entonces por filtración y posteriormente lavada con agua.

(b) Los productos de acilación así obtenidos fueron disueltos entonces inmediatamente en 100 cc. de etanol acuoso al 80%, y a la solución resultante se añadieron 5,0 g. de carbonato de hidrógeno sódico en polvo. La mezcla fue calentada a 80°C durante 16 horas para efectuar la reacción de hidrólisis. La mezcla de reacción fue pasada a través de una columna de carbón activo (50 cc) y posteriormente extraída con benceno, y el extracto de benceno fue lavado con agua y concentrado hasta la sequedad. Se obtuvo 0,9 g. de un producto amorfo de sustancia SF-837 M₁ de 9,3",4"-tripropionilo (es decir, sustancia SF-837 de 9,3"-di-propionilo) que mostró las siguientes propiedades:

15. Punto de fusión : 150-160°C (humedecido)
Peso molecular (determinado por análisis espectral de masa) : 925
Absorción de resonancia magnética nuclear (en CDCl₃) : Señal del grupo -CHO a 9,68

20. Ejemplo 11

(a) Se sacudió una mezcla de sustancia SF-837 (180 mg) y anhídrido propiónico (0,5 ml) en piridina (5 ml) en un tubo herméticamente cerrado a 28°C durante 5 días. La mezcla de reacción fue concentrada hasta la sequedad, y el residuo fue disuelto en cloroformo. Después de su lavado con agua y secado sobre sulfato sódico, la capa de cloroformo fue evaporada para dar un polvo blanco (210 mg). Mostró una mancha principal de Rf 0,6 y una mancha más pequeña de Rf 0,5 sobre gel de sílice TLC revelada con benceno-acetona (5:1). La primera fue separada de la segunda por placas de gel de sílice de preparación, usando el --

mismo sistema disolvente mencionado más arriba.

5. La banda principal conteniendo sustancia SF-837 de 9,2'-dipropionilo fue extraída con metanol, y los extractos fueron evaporados para dar un polvo blanco (95 mg). La cristalización a partir de tetracloruro de carbono dio agujas incoloras de sustancia SF-837 de 9,2'-dipropionilo (60 mg).

Análisis elemental

- Calculado para $C_{47}H_{75}NO_{17}$ (M.V. 951): C 60,95, H 8,16, N 1,51%.
10. Hallado : C 60,82, H 8,02, N 1,46%

- (b) Se disolvió sustancia SF-837 de 9,2'-dipropionilo (4 g.) en una mezcla de 50 ml. de piridina y 50 ml de anhídrido propiónico, y la mezcla fue calentada a 100°C durante 16 horas.
- 15.

La mezcla de reacción fue vertida en un gran volumen de agua helada, seguido de la neutralización con carbonato de hidrógeno sódico.

- Los productos de acilación (una mezcla de sustancia SF-837 de 9,18,2',3"-tetrapropionilo y 9,2',3"-tripropionilo) fueron extraídos dos veces con una porción de 150 ml. de benceno. La solución de benceno así obtenida fue evaporada bajo presión reducida.
- 20.

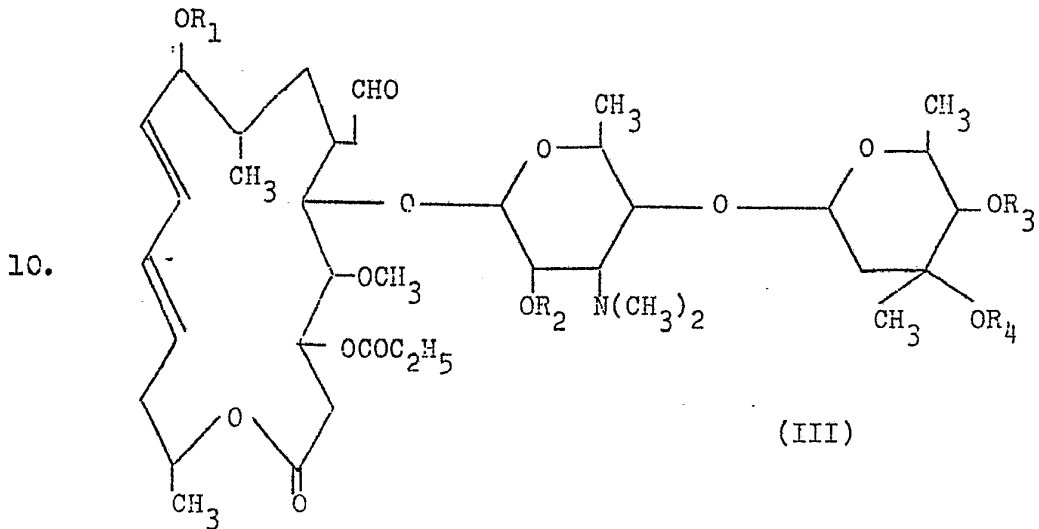
- (c) El residuo así obtenido fue disuelto entonces en 100 ml. de etanol acuoso al 80% conteniendo 5 g. de carbonato de hidrógeno sódico.
- 25.

La mezcla fue calentada a 80°C durante 16 horas para efectuar la hidrólisis, retirando los grupos 18- y 2'-acilo.

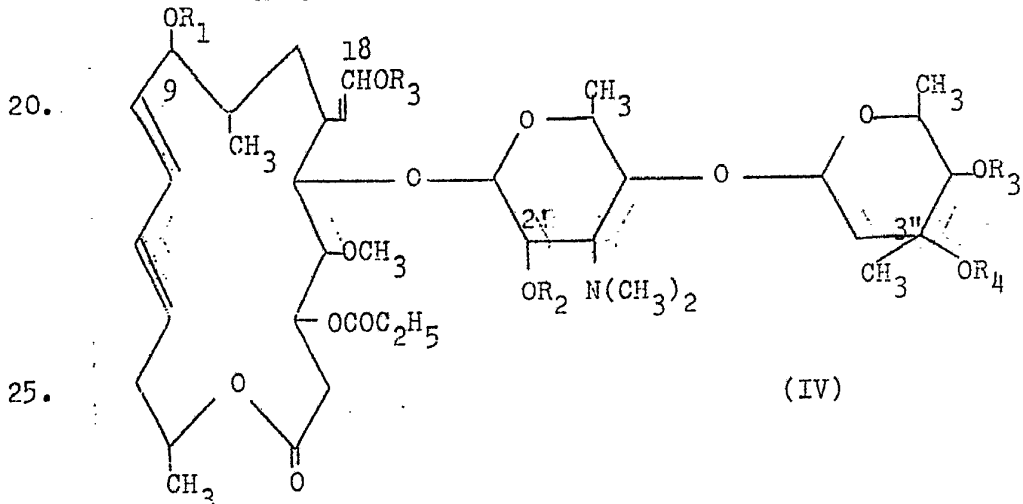
- La mezcla de reacción fue pasada entonces a través de una columna de carbón activado (50 ml) y posteriormente extraída
- 30.

en la que R_1 y R_4 son cada uno un grupo acetilo o propionilo y R_3 es un grupo acetilo, propionilo, n-butililo, isobutililo o isovalerilo, que consiste en hidrolizar parcialmente y de manera selectiva una sustancia SF-837 M_1 de 9,2',3'',4''-tetra-

5. alcanoilo de la fórmula (III):



15. en la que R_1 , R_3 y R_4 son cada uno tal como han sido definidos más arriba y R_2 es un grupo acetilo o propionilo, o una sustancia SF-837 M_1 de 9,18,2',3'',4''-penta-alcanoilo de la fórmula (IV):



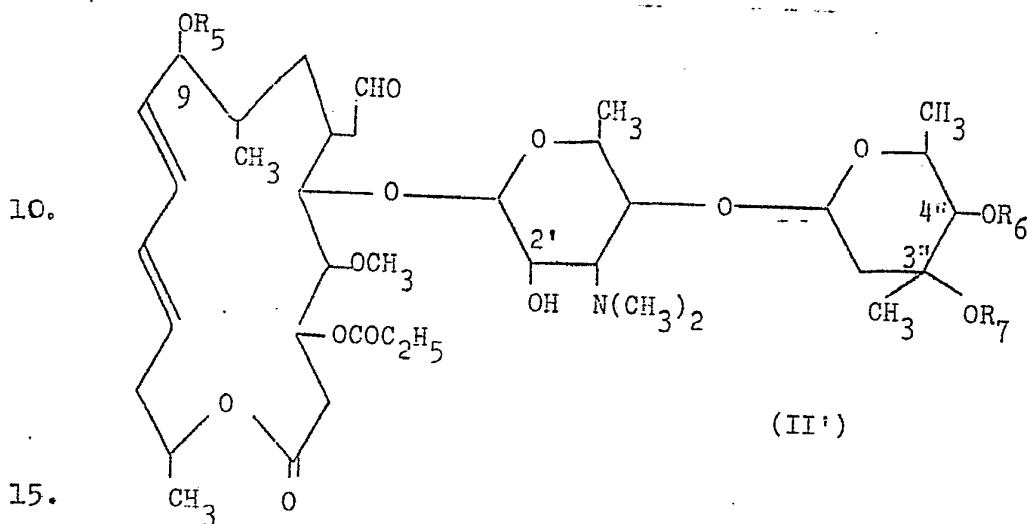
en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son cada uno tal como han sido definidos más arriba, o una mezcla de dicha sustancia SF-837 M_1 de 9,2',3'',4''-tetra-alcanoilo de la fórmula (III) y dicha sustancia SF-837 M_1 de 9,18,2',3'',4''-penta-alcanoilo de la fórmula (IV):

30.

**POOR
QUALITY**

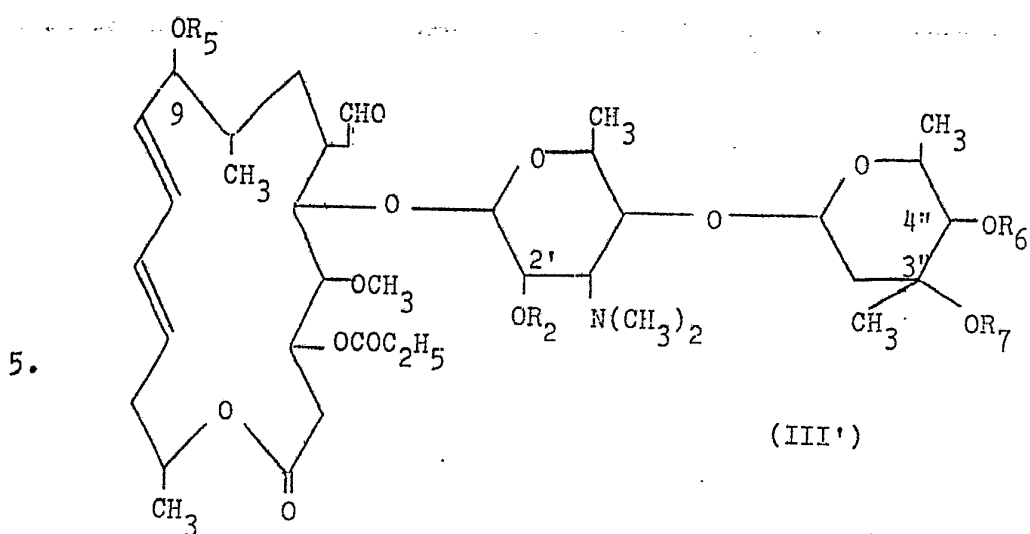
mula (IV) es un alcohol acuoso o una acetona acuosa para producir la sustancia SF-837 M₁ deseada de 9,3",4"-tri-alcanoilo de la fórmula (II).

- 2^a.-- Un proceso para la producción de una sustancia SF-837 M₁ de 9,3",4"-tri-alcanoilo de acuerdo con la reivindicación 1 y representada por la fórmula (II'):

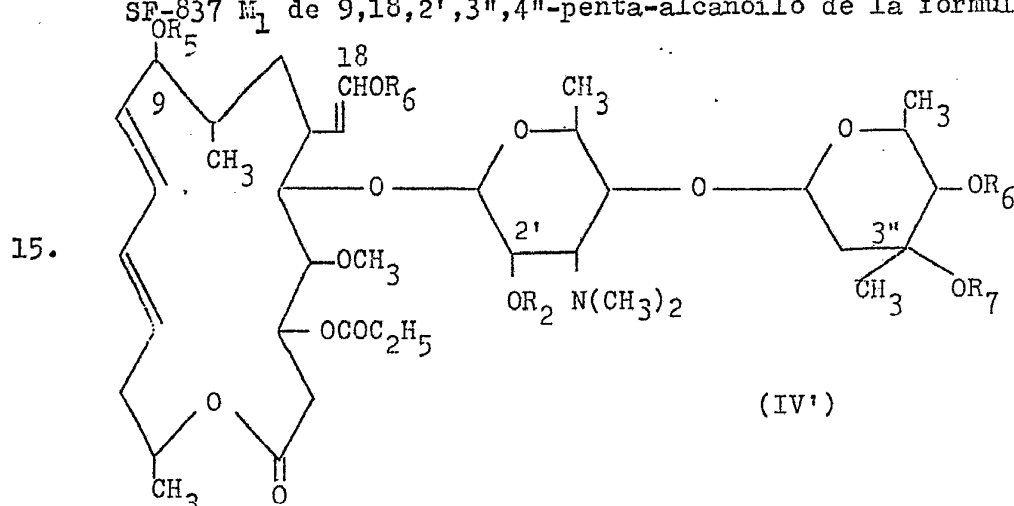


- en la que R₅ es un grupo acetilo o propionilo, R₆ es un grupo acetilo, propionilo, isobutirilo o isovalerilo, y R₇ es un grupo acetilo o propionilo, con tal que cuando R₅ es acetilo, R₆ sea acetilo o propionilo, con tal que cuando R₅ y R₇ son cada uno acetilo, R₆ sea propionilo, con tal que cuando R₅ es acetilo y R₇ es propionilo, R₆ sea acetilo, propionilo, isobutirilo o isovalerilo, y con tal que cuando R₅ es propionilo, R₆ sea acetilo o propionilo y R₇ sea propionilo, que consiste en hidrolizar parcialmente y de manera selectiva una sustancia SF-837 M₁ de 9,2',3",4"-tetra-alcanoilo de la fórmula (III'):
- 25.

30.



10. en la que R_5 , R_6 y R_7 son tal como han sido definidos más -- arriba y R_2 es un grupo acetilo o propionilo, o una sustancia SF-837 M_1 de 9,18,2',3'',4''-penta-alcanoilo de la fórmula (IV'):



20. en la que R_2 , R_5 , R_6 y R_7 son cada uno tal como han sido definidos más arriba, o una mezcla de dicha sustancia SF-837 M_1 de 9,2',3'',4''-tetra-alcanoilo de la fórmula (III') y dicha -- sustancia SF-837 M_1 de 9,18,2',3'',4''-penta-alcanoilo de la -- fórmula (IV') en un alcohol acuoso de 1-4 átomos de carbono o

25. una acetona acuosa para producir la sustancia SF-837 M_1 deseada de 9,3'',4''-tri-alcanoilo de la fórmula (II').

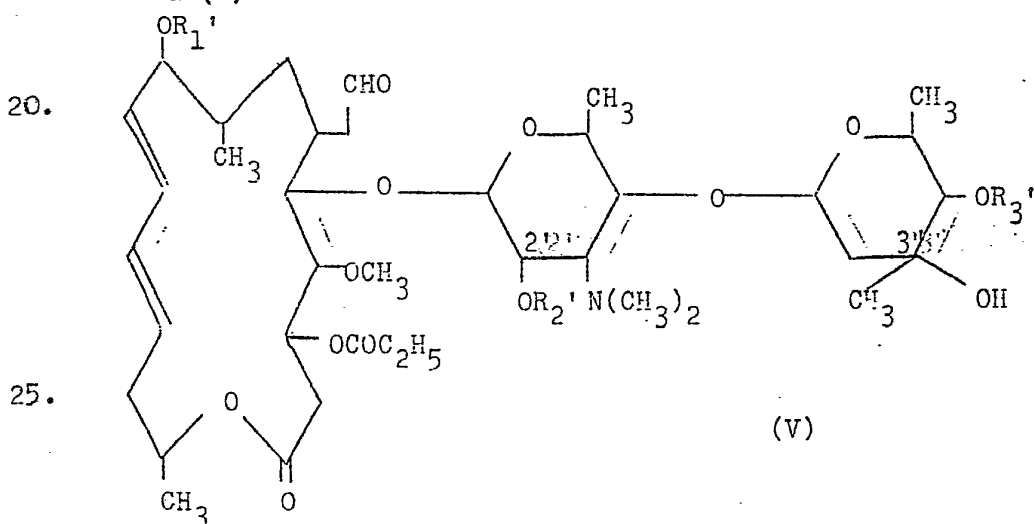
30. 3ª.- Un proceso para la producción de una sustancia SF-837 M_1 de 9,3'',4''-tri-alcanoilo de acuerdo con las reivindicaciones 1-2 en el que el alcohol acuoso empleado es un alcohol de 1-4 átomos de carbono conteniendo 10-30% en volumen

de agua.

4^a.- Un proceso para la producción de una sustancia SF-837 M₁ de 9,3",4"-tri-alcanoilo de acuerdo con las reivindicaciones 1-2 en el que el alcohol acuoso es metanol acuoso o etanol acuoso.

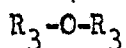
5^a.- Un proceso para la producción de una sustancia SF-837 M₁ de 9,3",4"-tri-alcanoilo de acuerdo con las reivindicaciones 1-2 en el que se lleva a cabo la reacción de hidrólisis a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del alcohol acuoso empleado.

6^a.- Un proceso para la producción de una sustancia - SF-837 M₁ de 9,3",4"-tri-alcanoilo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el paso (i) de acilación de un material inicial seleccionado del grupo consistente en sustancia - SF-837, sustancia SF-837 M₁ de 9,2',3"-tri-acetilo, sustancia SF-837 de 9,2'-di-acetilo, sustancia SF-837 de 9-propionilo y sustancia SF-837 de 9,2'-dipropionilo representada por la fórmula (V):



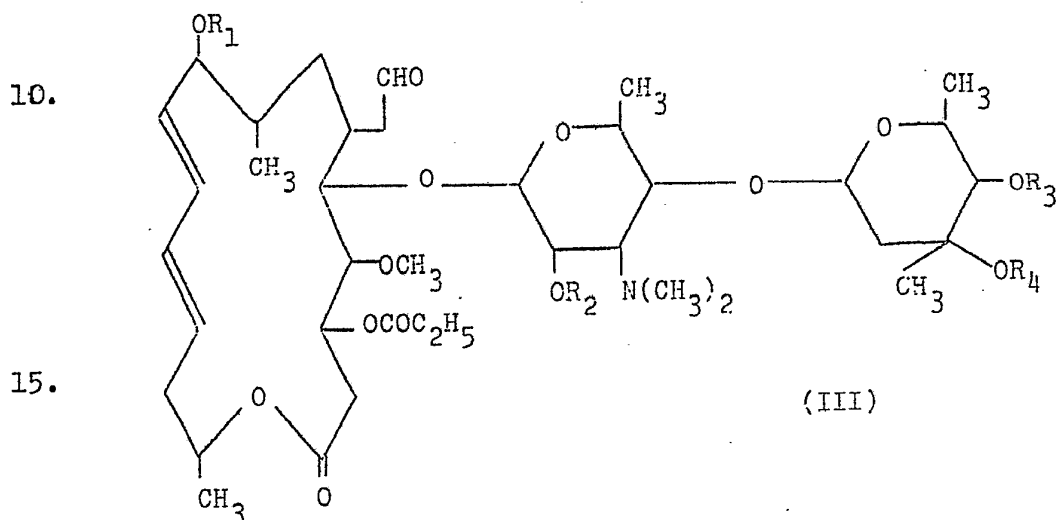
en la que R₁' , R₂' y R₃' son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo acetilo o propionilo, con un anhídrido de ácido al-- canónico de la fórmula (VI):

30.

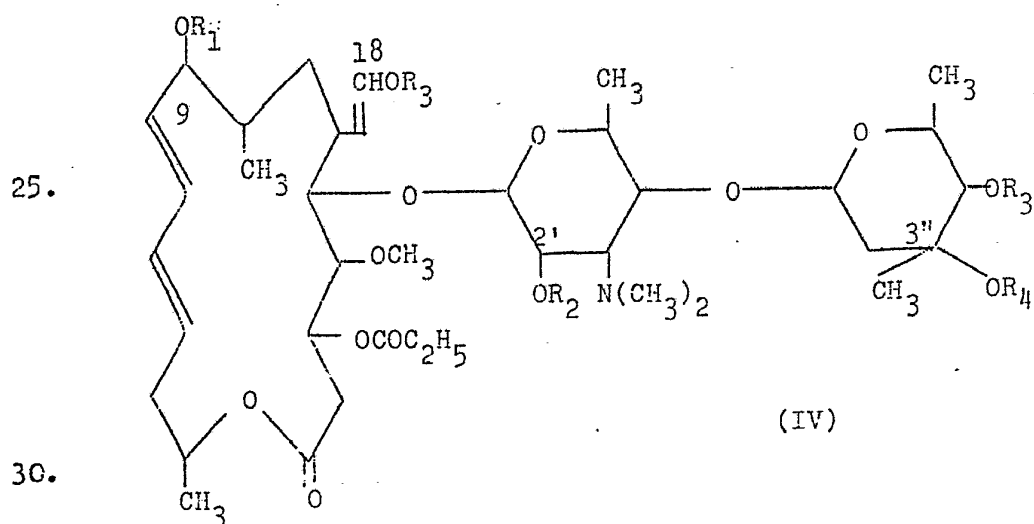


(VI)

5. en la que R_3 es un grupo acetilo, propionilo, n-butililo, iso-
butirilo o isovalerilo a una temperatura de 50 a 120°C y en -
presencia de una base orgánica seleccionada entre la piridina
quinolina, α -picolina, dietilamilina, N-etilmorfolina y trie-
tilamina durante un tiempo suficiente para producir una sus-
tancia SF-837 M₁ de 9,2',3'',4''-tetra-alcanoilo de la fórmula
(III):



20. en la que R_1 , R_3 y R_4 son cada uno tal como han quedado defi-
nidos en la reivindicación 5 y R_2 es un grupo acetilo o propio-
nilo, o una sustancia SF-837 M₁ de 9,18,2',3'',4''-penta-alcanoi-
lo de la fórmula (IV):



en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son cada uno tal como han sido definidos más arriba, o una mezcla de estas sustancias, y el paso (ii) de hidrólisis parcial y selectiva de la sustancia -- SF-837 M_1 de 9,2',3",4"-tetra-alcanoilo de la fórmula (III) o la sustancia SF-837 M_1 de 9,18,2',3",4"-penta-alcanoilo o una mezcla de estas sustancias en un alcohol acuoso o una acetona acuosa para producir la sustancia deseada SF-837 M_1 de 9,3",4"-tri-alcanoilo de la fórmula (II) tal como ha sido definida en la reivindicación 5.

10. 7ª.- "UN PROCESO PARA LA PRODUCCION DE UNA SUSTANCIA SF-837 M_1 DE 9,3",4"-TRIALCANCILO".

Según queda sustancialmente descrito en la presente Memoria que consta de cincuenta y dos hojas, escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid, 1 FEB. 1977

MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P.P.

Firmado: M.^a Dolores Jerquera