



ESPAÑA

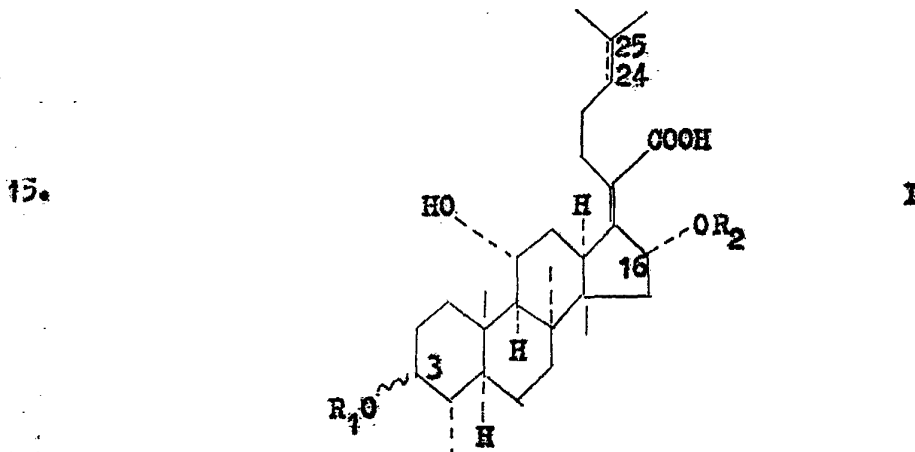
19 ES	11	NUMERO	10 AT
	21	FECHA DE PRESENTACION	
	22		

PATENTE DE INVENCION **440923**

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
39891/74	12 setiembre 1974	Inglaterra
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C; A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN METODO PARA PRODUCIR UNA SERIE DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO FUSIDICO Y SALES O ESTERES FACILMENTE HIDROLIZABLES DE LOS MISMOS"		
CONCEDIDA		
61 SOLICITANTE (S)		
LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S (LOVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONSSELSKAB)		18 NOV. 1976
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
DK-2750 BALLEHUP (Dinamarca)		
65 INVENTOR (ES)		
D. Welf von Daehe, de nacionalidad alemana.		
66 TITULAR (ES)		
67 REPRESENTANTE		
D. Francisco Garcia Cabrerizo		

5. "UN METODO PARA PRODUCIR UNA SERIE DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO FUSIDICO Y SALES O ESTERES FACILMENTE HIDROLIZABLES DE LOS MISMOS"

La presente invención se refiere a un método para producir una serie de nuevos derivados del ácido fusídico y sales o ésteres fácilmente hidrolizables de los mismos. Los nuevos compuestos tienen la fórmula general:



20. en la que R_1 y R_2 representan un radical alcenoilo, aralcenoilo o arilo y R_2 puede ser también hidrógeno; la línea de puntos entre C-24 y C-25 indica un enlace doble o un enlace sencillo, y la línea ondulada de C-3 indica que OR_1 está orientado bien sea en α o bien en β . Más particularmente, R_1 y R_2 representan un radical alcenoilo inferior que tiene de 2 a 8 átomos de carbono tal como los radicales acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, pivaloilo, caproilo o caprilo, un radical arilo-alcenoilo inferior, cuyo grupo arilo es un radical mono- o bicíclico, carbocíclico, tal como un radical fenilo o naftilo, y el radical alcenoilo que tiene de 2 a 8 átomos de

25.

30.

- carbano, y un radical aroilo mono- o biciclico, carbociclico, tal como un radical benzilo o naftilo. Los mencionados radicales pueden ser sustituidos también por radicales alquilo inferior, grupos hidroxil o grupos alcoxi inferior o átomos de halógeno.
5. Las sales de los compuestos son especialmente las sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, tales como las sales de metales alcalinos y las sales de metales alcalino-térreos, por ejemplo las sales de sodio, potasio, o calcio, o las sales de plata así como sales con amoníaco o aminas apropiadas no tóxicas,
10. por ejemplo aminas de alquilo inferior, por ejemplo trietilamina, alquilaminas hidroxil inferiores, por ejemplo 2-hidroxil-etilamina, bis-(2-hidroxil-etil)-amina o tri-(2-hidroxil-etil)-amina, cicloalquilaminas, por ejemplo dicitclohexilamina, o bencilaminas por ejemplo N,N'-dibencil-etiléndiamina, y dibencilamina.
15. Los ésteres fácilmente hidrolizables pueden ser por ejemplo ésteres de alcanoiloxialquilo, aralcanoiloxialquilo, aroiloxialquilo, tales como los ésteres de acetoximetilo, pivalliloximetilo, benziloximetilo, y los derivados de 1'-oxietilo correspondientes, o los ésteres de alcoxicarboniloxialquilo, tales como los ésteres de metoxicarboniloximetilo, etoxicarboniloximetilo y los derivados de 1'-oxietilo correspondientes, o ésteres de ftaluro, o ésteres de dialquil-aminoalquilo, tales como los ésteres de dietilaminoetilo.
20. Se ha descubierto que los compuestos preparados de acuerdo con la invención tienen un efecto anti-inflamatorio notable y producen un alivio pronunciado en los pacientes que sufren artritis cuando son administrados diariamente en unidades de dosificación apropiadas.
25. La artritis es una enfermedad muy extendida que, en los casos graves, puede hacer tales incursiones en la salud general de una persona que interfieran su normal funcionamiento.
- 30.

Como es bien sabido, la artritis es una enfermedad de las articulaciones, caracterizada entre otros por los cambios experimentados en el fluido sinovial y en las membranas sinoviales, y por los cambios atróficos e hiperatróficos en los huesos.

5.

Los síntomas son el dolor en el movimiento y la hinchazón de las articulaciones. El dolor es variable, algunos pacientes llegan a la deformidad extrema sin gran dolor, pero normalmente el dolor es un factor importante que influye en la producción de deformidad ya que impide el movimiento, y las articulaciones se mantienen en la posición de mayor comodidad.

10.

Pueden presentarse también diversos síntomas secundarios, especialmente en casos graves.

La etiología de la artritis es todavía desconocida, pero se ha realizado muchos intentos con el fin de aliviar o curar la enfermedad. El mejor conocido es el tratamiento prolongado con drogas anti-inflamatorias no esteroidales tal como el ácido salicílico, la fenilbutazona o la indometacina, con preparados de oro, tal como la "Myocrisina", o con los corticosteroides. Desgraciadamente, pueden producirse con frecuencia graves efectos secundarios en el tratamiento prolongado con estas drogas.

15.

20.

Recientemente, se ha obtenido resultados prometedores en el tratamiento de la artritis reumatoide con el ácido fusídico que han sido descritos en la descripción completa de nuestra solicitud de patente británica nº 43156/1973. Los presentes compuestos han resultado ser más eficaces que el ácido fusídico en comparación con el compuesto de origen tanto en un modelo de artritis experimental en los conejos como en la artritis inducida con coadyuvante en las ratas. Puede ser también ventajoso que los presentes compuestos sean antibacteriamente inactivos contra un gran número de bacterias grampositivas y gramnegativas.

25.

30.

Igualmente, en la clínica, los compuestos preparados de acuerdo con la invención han demostrado ser eficaces; por ejemplo se ha tratado un grupo de pacientes con artritis graves con la sal de sodio del ácido 3-O-acetil-16-epideacetilfosfónico en dosis diarias de 1,5 a 3 g. durante varios meses. Según fue juzgado por criterios tanto objetivos como subjetivos se obtuvo una mejora considerable de los síntomas artríticos. Los compuestos fueron tolerados bien, y el único efecto secundario observado fueron ligeras molestias gastro-intestinales al comienzo del tratamiento.

La vía de administración preferida en el tratamiento de la artritis con los presentes compuestos es la vía oral de administración, pero también es válida la vía de administración local o parenteral en algunos casos.

En el tratamiento de los pacientes con los presentes compuestos puede administrarse simultáneamente otras drogas, en particular otras drogas anti-inflamatorias, tales como el ácido salicílico, la fenilbutazona, la indometacina, o corticosteroides, o los nuevos compuestos pueden ser administrados en forma de formulaciones compuestas conteniendo tales drogas.

En el tratamiento sistemático la dosis diaria está comprendida entre 200 y 4.000 miligramos, preferentemente entre 500 y 2.000 miligramos y se administra como tal o en forma de una de sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables o uno de sus ésteres fácilmente hidrolizables.

En el tratamiento local de las articulaciones afectadas se aplica de forma apropiada una composición activa escasamente soluble en la cantidad de 50 a 500 mg. en forma de suspensiones.

Se aplica la dosis diaria de forma apropiada en unida-

des de dosificación de 1 a 4 veces al día continuamente durante un período de hasta varios meses, dependiendo del estado del paciente y bajo el control de un médico.

5. Una unidad de dosificación apropiada para el tratamiento sistemático contiene de 100 a 1.000 miligramos, preferentemente de 100 a 500 miligramos en forma de pastillas, cápsulas, o ampollas, o puede aplicarse otras formas utilizables para la administración sistemática tales como suspensiones acuosas u oleosas, conteniendo de 20 a 250 mg. por mililitro, preferentemente de 40 a 200 mg. por mililitro.

10. Para el tratamiento local la unidad de dosificación contiene de 10 a 100 mg., bajo una forma de presentación inyectable.

15. Las composiciones pueden ser transformadas en formas farmacéuticas de presentación tales como granulados, pastillas, píldoras, grageas, y supositorios, o bien puede envasarse la composición en recipientes médicos tales como cápsulas, o siempre que se trate de mezclas, puede envasarse las mismas en frascos o tubos o recipientes similares. Puede usarse transportadores farmacéuticos orgánicos o inorgánicos, sólidos o líquidos apropiados para la administración enteral, parenteral o local para formar la composición. El agua, la gelatina, lactosa, el almidón, estearato de magnesio, talco, aceites y grasas vegetales y animales, alcohol benéfico, la goma, el glicol polialquílenico, la vaselina,
20. la manteca de cacao, lanolina u otros transportadores conocidos para medicamentos son todos apropiados como transportadores, mientras que puede usarse agentes estabilizadores, agentes humectantes y emulsionantes, sales para variar la presión osmótica o agentes amortiguadores para establecer un valor de pH apropiado
25. de la composición como agentes auxiliares.
- 30.

Para los granulados, pastillas, cápsulas o grageas la composición farmacéutica contiene de forma apropiada del 25 al 98% de la sustancia activa preparada de acuerdo con la invención, calculada como el ácido libre, y en suspensiones orales la cantidad correspondiente es del 2-25% apropiadamente.

5.

Para uso parenteral los compuestos son administrados preferentemente por infusión intravenosa de una solución acuosa conteniendo de 0,1 a 2% del ingrediente activo, o bien puede administrarse el compuesto por inyección de los compuestos en composiciones farmacéuticas con un contenido del 1 al 20% de ingrediente activo.

10.

Como se ha mencionado más arriba, los compuestos pueden ser administrados como ácidos libres, o en forma de sales con bases no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, o como ésteres fácilmente hidrolizables. Las sales preferidas son por ejemplo las sales de sodio fácilmente hidrosolubles o las sales de dietanolamina, pero puede usarse otras sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sales que sean ligeramente solubles en el agua con el fin de obtener una cadencia de absorción determinada y apropiada.

15.

20.

Es por consiguiente un objeto de la presente invención proporcionar un método para la preparación de los compuestos de la fórmula I y las sales de los mismos.

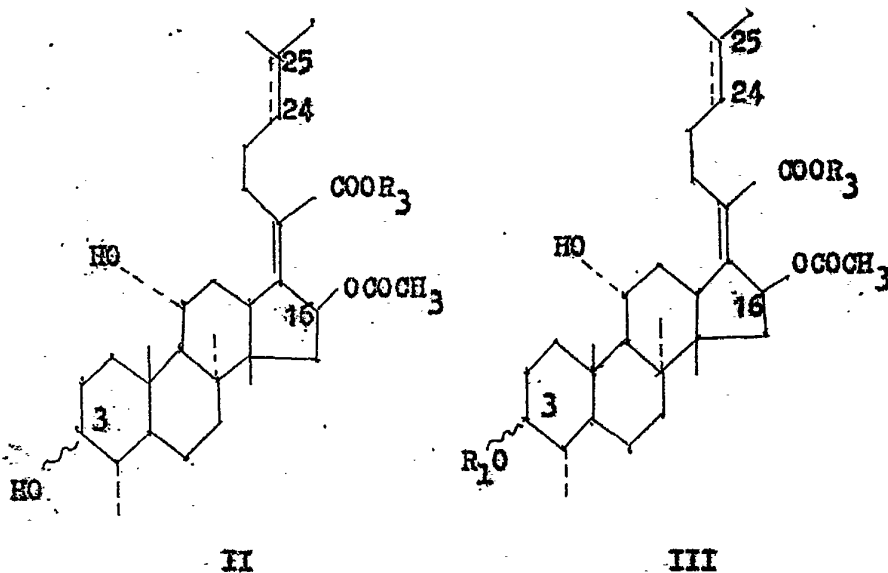
Según un método, se puede preparar los compuestos de la fórmula I por acilación, en un primer paso, de un compuesto de la fórmula II para formar un compuesto de la fórmula III:

25.

2/10

5.

10.



15.

20.

fórmulas en las que R_1 , la línea de puntos entre C-24 y C-25, y la línea ondulada entre C-3 y el sustituyente de oxígeno tienen el significado definido más arriba, y R_3 representa un átomo de hidrógeno, un radical alcanciloximetilo o aroiloximetilo, por ejemplo un radical acetoximetilo, pivaloiloximetilo o benzoiloximetilo, un cianometilo o un radical aralquilo tal como un radical bencilo o un radical bencilo sustituido, por ejemplo un radical p-nitrobencilo o p-metoxibencilo.

25.

Se lleva a cabo la acilación de un modo conocido por reacción de un compuesto de fórmula II con un R_1 -OH ácido o un derivado reactivo del mismo, preferentemente un cloruro ácido o un anhídrido ácido.

30.

Cuando, en los compuestos de la fórmula II, R_3 es hidrógeno puede resultar ventajoso durante la reacción de acetilación proteger el grupo carboxilo como un grupo de éster fácilmente hidrolizable o un grupo de éster que pueda ser retirado por

5. hidrogenolisis. Se prepara los ésteres por reacción de un compuesto de fórmula II, en la que R_3 representa el hidrógeno o una sal del mismo, con un agente de esterificación de la fórmula general R_3X , en la que R_3 es definido como antes, pero es distinto del hidrógeno, y X representa un átomo de halógeno, preferentemente cloro o bromo, en un disolvente orgánico, por ejemplo dimetilformamida, tetrahidrofurano o acetona, a temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente elevada.

10. En los compuestos de la fórmula III ($R_3 \neq H$), se puede efectuar la reconversión del grupo éster en un grupo carboxilo por diferentes procedimientos dependiendo de lo que represente R_3 . Se preferirá la hidrogenación catalítica, por ejemplo usando paladio sobre carbono como catalizador, si R_3 representa un radical cianometilo, bencilo o bencilo sustituido, y se realiza la reacción con una base débil en soluciones alcohólicas o alcohólicas acuosas, preferentemente carbonato de potasio en metanol, si R_3 representa un radical alcaniloximetilo o aroiloximetilo.

20. Los compuestos de fórmula III, con la excepción de los compuestos: ácido 3-O-acetil-fusídico, ácido 3-O-acetil-24,25-dihidrofusídico y los compuestos 3-epi correspondientes, son nuevos e interesantes productos intermedios, algunos de los cuales tienen también en sí actividades anti-inflamatorias. Estos compuestos constituyen también una parte de esta invención.

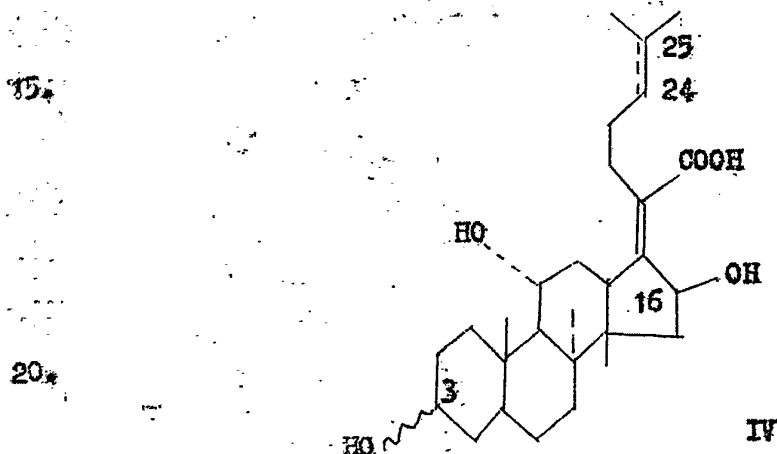
25. En el paso siguiente se hidroliza selectivamente los ácidos libres de fórmula III o sus sales en C-16 con inversión de la configuración. Se realiza la hidrólisis en agua o una mezcla de agua y un disolvente orgánico apropiado tal como metanol, etanol o acetona bajo condiciones moderadamente básicas preferentemente a un pH aproximadamente 7,5 a 9, por ejemplo con bicarbonato sódico o potásico, y a temperatura ambiente o a temperatura
- 30.

elevada de hasta aproximadamente 100°C, con lo que se obtiene los compuestos de fórmula I, en la que R₂ es hidrógeno.

5. Se obtiene posteriormente los compuestos de fórmula I, en la que R₂ es diferente del hidrógeno, por reacción de los compuestos de fórmula I (R₂=H) con un R₂-OH ácido (siendo R₂ diferente de H) o un derivado reactivo del mismo.

Los ésteres fácilmente hidrolizables de los compuestos de fórmula I pueden ser preparados de un modo conocido por métodos descritos en la literatura.

10. Cuando R₁ y R₂ en la fórmula I representan el mismo radical, se puede preparar también estos compuestos de un modo análogo al descrito anteriormente por acilación de un derivado del ácido fusídico de la fórmula general IV:



25. en la que la línea de puntos entre C-24 y C-25 y la línea ondulada entre C-3 y el grupo hidroxilo tienen el significado definido más arriba.

Los compuestos de partida de fórmula IV son conocidos o pueden ser preparados por métodos convencionales para preparar compuestos conocidos análogos.

30. Según se ha mencionado anteriormente, para la acilación de los compuestos de fórmula II (R₂ = H), puede ser también ven-

tajoso convertir el grupo carboxilo de los compuestos de las fórmulas I ($R_2 = H$) y IV antes de la reacción de acilación en ésteres fácilmente hidrolizables o ésteres que puedan ser retirados por hidrogenolisis.

5. Los compuestos 24,25-dihidro de la invención pueden ser preparados también por una hidrogenación catalítica de los compuestos insaturados correspondientes de fórmula I de un modo conocido.

10. En lo que sigue se facilita algunos ejemplos de preparación de productos intermedios que son ilustrativos pero no limitativos de la invención.

Preparación 1

Ester acetoximetílico del ácido fusídico

15. A una solución de ácido fusídico (25,84 g. del semihidrato; 0,05 mol) en dimetilformamida (100 ml) se añadió trietilamina (7,1 ml; 0,05 mol) y, después de agitarla durante 0,5 hora, acetato de clorometilo (9,0 ml; 0,1 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Después de la dilución con acetato de etilo (400 ml), se añadió agua (100 ml) y trietilamina
20. (3,55 ml; 0,025 mol), y se agitó la mezcla vigorosamente. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (4 x 100 ml), se secó ($MgSO_4$), y evaporó en vacío para dar 28 g. de una goma amarillenta. Se decoloró una solución del material crudo en éter (150 ml) por tratamiento con carbón vegetal (1,4 g) durante 0,5 hora en
25. reflujo. Después del enfriamiento, se retiró el carbón vegetal por filtración, y se evaporó el filtrado hasta la sequedad para dar 23 g. de una espuma incolora. Se disolvió el residuo en éter diisopropílico (70 ml), y previo raspado se obtuvo por precipitación un producto cristalino. Después de dejarla en reposo durante la noche, se añadió éter de petróleo (punto de ebullición
30. 50-70°C; 70 ml) a la mezcla con agitación, se separaron las cris-

tales por filtración, se lavaron con éter diisopropílico-éter de petróleo 1:1, y se secaron para dar 18,04 g. de éster acetoximetílico del ácido fusídico, punto de fusión 95-96°C. La concentración del licor madre dio otros 3,08 g. del producto deseado, punto de fusión 94-95°C. Se obtuvo la muestra analítica, punto de fusión 105-106°C, por dos recristalizaciones a partir de éter diisopropílico.

Hallado: C 69,27, H 8,91%

$C_{34}H_{52}O_8$ precisa C 69,12, H 9,21%

10.

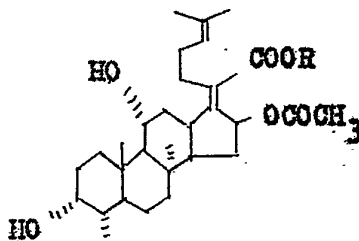
Preparaciones 2-5

Esteres del ácido fusídico/adicional

15. Siguiendo el procedimiento de la Preparación 1 pero sustituyendo los reactivos de esterificación mostrados en la Tabla I por el acetato de clorometilo, se obtuvieron los ésteres del ácido fusídico indicados en la Tabla I.

15.

20. Tabla I



Prep.	Agente de esterificación	Compuestos resultantes	
		R	P.F. (°C)
2	pivalato de clorometilo	$CH_2OCOC(CH_3)_3$	amorfo
3	benzoato de clorometilo	$CH_2OCOC_6H_5$	amorfo
4	cloroacetnitrilo	CH_2CN	125-126
5	bromuro de bencilo	$CH_2C_6H_5$	amorfo

Preparación 6

Ester acetoximetílico del ácido 3-epifusídico

5. Sustituyendo el ácido 3-epifusídico por el ácido fusídico del procedimiento de la preparación 1, se obtuvo el éster acetoximetílico del ácido 3-epifusídico, punto de fusión 184-186°C.

Hallado: C 69,24, H 8,91%

$C_{34}H_{52}O_8$ precisa C 69,36, H 8,90%.

Preparación 7

10. Ester cianometílico del ácido 3-epi-24,25-dihidrofusídico

15. Siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 1, pero sustituyendo el ácido 3-epi-24,25-dihidrofusídico por el ácido fusídico y el cloroacetnitrilo por el acetato de clorometilo, se obtuvo el éster cianometílico del ácido 3-epi-24,25-dihidrofusídico, punto de fusión 174-176°C.

Hallado: C 70,96, H 9,21, N 2,57%

$C_{33}H_{51}NO_6$ precisa C 71,06, H 9,22, N 2,51%.

Preparación 8

Ester benílico del ácido 16-epideacetilfusídico

20. Se disolvió ácido 16-epideacetilfusídico (9,5 g) en metanol (50 ml) y se convirtió el mismo en su sal sódica por valoración volumétrica con hidróxido sódico 5 N usando fenolftaleína como indicador. Después de la evaporación hasta la sequedad en vacío, se disolvió la sal sódica amorfa resultante en N,N-dimetilformamida (50 ml), se añadió bromuro de benilo (4,26 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (100 ml), y se extrajo la mezcla con éter (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (4 x 50 ml), secados y evaporados en vacío. La goma residual fue disuelta en metanol (50 ml), se añadió agua (25 ml) gota a gota con

25.

30.

agitación y, previo raspado, se precipitó un producto cristalino. Los cristales fueron recogidos, lavados con metanol-agua 2:1, y secados para dar 9,72 g. de éster bencílico del ácido 16-epideacetilfusídico, punto de fusión 94-96°C.

5.

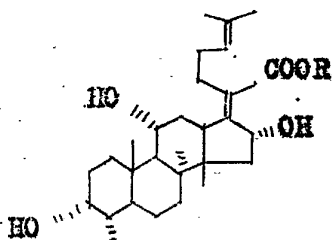
Preparaciones 9-12

Esteres del ácido 16-epideacetilfusídico adicional.

Siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 8, pero sustituyendo los agentes esterificantes mostrados en la Tabla II por el bromuro de bencilo, se obtuvieron los ésteres del ácido 16-epideacetilfusídico indicados en la Tabla II.

10.

Tabla II



15.

20.

Prep.	Agente de esterificación	Compuestos resultantes	
		R	P.f. (°C)
9	acetato de clorometilo	CH ₂ OCOCH ₃	amorfo
10	pivalato de clorometilo	CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	amorfo
11	benzoato de clorometilo	CH ₂ OCOC ₆ H ₅	amorfo
12	cloroacetnitrilo	CH ₂ CN	amorfo

25.

Se va a ilustrar ahora la invención mediante los siguientes Ejemplos no limitativos por los que resultarán evidentes los detalles de la forma de realización.

Ejemplo 1

Ácido 3-O-acetil-16-epidiacetilfusídico

5. A una solución de bicarbonato sódico (25,23 g) en agua (2 l.) se añadió ácido 3-O-acetilfusídico (57,68 g. del monohidrato), y después de la agitación durante 0,5 hora a temperatura ambiente, se calentó la mezcla a 100°C sobre un baño de calentamiento eléctrico. La solución casi transparente así obtenida fue tratada en reflujo durante 1 hora, y durante este tiempo se produjo la precipitación de un subproducto cristalino.
10. Después de la retirada de este último por filtración y lavado, se añadió acetato de etilo (600 ml) al filtrado combinado con los líquidos de lavado, y se ajustó el valor de pH aparente de la mezcla a 2 por adición de ácido clorhídrico 4 N con agitación. Después de la separación de la fase orgánica, se extrajo nuevamente la capa acuosa con acetato de etilo (400 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua hasta hacerlos neutros, secados, y la solución fue concentrada a 100-120 ml. aproximadamente a presión reducida. Se añadió éter de petróleo al concentrado (punto de ebullición 50-70°C; 300 ml) con agitación
15. lo que proporcionó la precipitación de un producto cristalino. Después de mantenerlo a temperatura ambiente durante la noche, se separaron los cristales por filtración, se lavaron con acetato de etilo-éter de petróleo 1-4 y se secaron para dar 20,32 g. de ácido 3-O-acetil-16-epidiacetilfusídico, punto de fusión 173,5-
20. 175°C. Se evaporó el licor madre hasta la sequedad, se disolvió en acetato de etilo (40 ml) el residuo amorfo resultante (18,6 g), y se añadió éter de petróleo (160 ml). Después del raspado, se obtuvo una segunda cosecha de producto cristalino, que fue separada por filtración, lavada, y secada para dar 0,96 g. del compuesto
25. desecado, punto de fusión 171-173°C. Dos reocrystalizaciones a
- 30.

partir de acetato de etilo-éster de petróleo dieron el compuesto analíticamente puro, punto de fusión 177-178°C; $[\alpha]_D^{20} - 71^{\circ}$ (c.l., CHCl₃).

Hallado: C 71,96; H 9,33%. C₃₁H₄₈O₆ (516,73) precisa:

5. C 72,06; H 9,36%.

Ejemplo 2

Acido 3-O-acetil-16-epideacetil-24,25-dihidrofusídico

10. Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero sustituyendo el ácido 3-O-acetil-24,25-dihidrofusídico (57,88 g) del monohidrato) por el ácido 3-O-acetilfusídico, se obtuvo 26,58 g. de ácido 3-O-acetil-16-epideacetil-24,25-dihidrofusídico, punto de fusión 179-180°C. Dos recristalizaciones a partir de acetato de etilo-éster de petróleo dieron el compuesto analíticamente puro, punto de fusión 183-184°C; $[\alpha]_D^{20} - 60^{\circ}$ (c.l., CHCl₃).

15. Hallado: C 71,69; H 9,63%. C₃₁H₅₀O₆ (518,74) precisa: C 71,78; H 9,72%.

Ejemplo 3

Acido 3-O-propionil-16-epideacetilfusídico

20. A. Acido 3-O-propionilfusídico

25. Se disolvió ácido fusídico (100 g. del semihidrato) en una mezcla de piridina (75 ml) y anhídrido propiónico (75 ml). Después de dejarla en reposo durante 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla fue vertida en agua helada (aproximadamente 1,2 l) con agitación para dar un producto oleoso por precipitación. Se retiró la capa acuosa por decantación, y se lavó el residuo oleoso por decantación con agua (3 x 400 ml). Se añadió metanol (250 ml) a la goma residual y, por agitación durante 0,5 hora a 40°C, se formó un producto cristalino. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se recogieron los cristales, 30. se lavaron con metanol-agua 4:1, y se secaron para dar 87,3 g.

de ácido 3-O-propionilfusídico, punto de fusión 171-173°C. La adición de agua (aproximadamente 40 ml) al filtrado y los líquidos de lavado combinados dio una segunda cosecha (21,1 g) del producto desecado, punto de fusión 170-172°C. Dos recristalizaciones a partir de metanol-agua dieron el compuesto analíticamente puro, punto de fusión 175-176°C.

5.

Hallados: C 67,05; H 9,14; H₂O 5,37%. C₃₄H₅₂O₇ · 2 H₂O (608,82) precisas: C 67,07; H 9,27; H₂O 5,92%.

B. Ácido 3-O-propionil-16-epideacetilfusídico

10.

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero sustituyendo el ácido 3-O-propionilfusídico por el ácido 3-O-acetilfusídico, se obtuvo ácido 3-O-propionil-16-epideacetilfusídico, punto de fusión 171-173°C. Dos recristalizaciones a partir de acetato de etilo-éter de petróleo dieron el material analíticamente puro, punto de fusión 177-178°C.

15.

Hallados: C 72,24; H 9,40%. C₃₂H₅₀O₆ (530,75) precisas: C 72,41; H 9,50%.

Ejemplo 4

Ácido 3-O-butiril-16-epideacetilfusídico

20.

A. Ácido 3-O-butirilfusídico

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 A, pero sustituyendo el anhídrido butírico por el anhídrido propiónico, se obtuvo el ácido 3-O-butirilfusídico, punto de fusión 160-161°C.

Hallados: C 71,67; H 9,30%. C₃₅H₅₄O₇ (586,82) precisas: C 71,64; H 9,28%.

25.

B. Ácido 3-O-butiril-16-epideacetilfusídico

Sustituyendo el ácido 3-O-butirilfusídico por el ácido 3-O-acetilfusídico en el procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el ácido 3-O-butiril-16-epideacetilfusídico, punto de fusión 145-146°C.

30.

Hallados: C 72,88; H 9,45%. C₃₃H₅₂O₆ (544,78) precisa

C 72,55; H 9,45%.

Ejemplo 5

Acido 3-O-benzoil-16-epideacetilfusídico

A. Ester acetoximetílico del ácido 3-O-benzoilfusídico

5. A una solución agitada de éster acetoximetílico del ácido fusídico (35,3 g; 60 mmol) en una mezcla de cloruro de metileno (60 ml) y piridina (40 ml) se añadió a 0°C una solución de cloruro de benzoilo (6,9 ml; 90 mmol) en cloruro de metileno (20 ml). Después de la agitación a 0°C durante 30 minutos, se retiró el
10. baño de enfriamiento, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua helada (400 ml), y se extrajo la mezcla con éter (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con ácido clorhídrico diluido (para retirar la
15. piridina), agua, bicarbonato sódico acuoso 0,5 N, y agua, secados, y evaporados en vacío. El aceite residual se cristalizó a partir de éter-éter de petróleo para dar 37,8 g. de éster acetoximetílico del ácido 3-benzoilfusídico, punto de fusión 156-158°C. La recrystalización a partir de los mismos disolventes dio la muestra analítica, punto de fusión 158-160°C.

20. Hallado: C 70,89, H 7,99%, $C_{41}H_{56}O_9$ (692,90) precisat
C 71,07, H 8,15%.

B. Acido 3-O-benzoilfusídico

25. A una solución de éster acetoximetílico del ácido 3-O-benzoilfusídico (32,4 g; 50 mmol) en metanol (200 ml) se añadió carbonato potásico (17,3 g; 125 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la retirada de la mayor parte del disolvente en vacío, se añadió acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml) al residuo, y la mezcla agitada fue acidificada con ácido clorhídrico diluido. Se separó la fase orgánica, se extrajo nuevamente la fase acuosa con acetato de
30. etilo (100 ml) y los extractos orgánicos combinados fueron la-

- Vados con agua, secados, y evaporados en vacío. El residuo amorfo resultante fue disuelto en cloruro de metileno (100 ml), se añadió éter diisopropílico (200 ml) y, después de la retirada del cloruro de metileno por destilación, se precipitó un producto cristalino. Los cristales fueron separados por filtración, lavados con éter diisopropílico, y secados para dar 27,5 g. de ácido 3-O-benzoilfusídico, punto de fusión 184-186°C. La re-cristalización a partir de éter diisopropílico de cloruro de metileno dio el compuesto analíticamente puro, punto de fusión 188-189°C.

Hallado: C 73,23, H 8,37%, $C_{38}H_{52}O_7$ (620,83)

precisa: C 73,51, H 8,44%.

C. Acido 3-O-benzoil-16-epideacetilfusídico

- Sustituyendo el ácido 3-O-benzoilfusídico por el ácido 3-O-acetilfusídico en el procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo ácido 3-O-benzoil-16-epideacetilfusídico, punto de fusión 119-122°C.

Ejemplo 6

Acido 3-O-pivaloil-16-epideacetilfusídico

- A. Ester acetoximetílico del ácido 3-O-pivaloilfusídico.

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5A, pero sustituyendo el cloruro de pivaloilo por el cloruro de benzoilo, se obtuvo el éster acetoximetílico del ácido 3-O-pivaloilfusídico, punto de fusión 150-152°C.

Hallado: C 69,48, H 8,94%, $C_{39}H_{60}O_9$ (672,91) precisa: C 69,61, H 8,99%.

B. Acido 3-O-pivaloilfusídico

- Sustituyendo el éster acetoximetílico del ácido 3-O-pivaloilfusídico por el éster acetoximetílico del ácido 3-O-benzoilfusídico en el procedimiento del Ejemplo 5 B, se obtuvo ácido

3-O-pivaloilfusídico, punto de fusión 179-181°C.

Hallado: C 71,55, H 9,56%, $C_{36}H_{56}O_7$ (600,84) precisa:
C 71,96, H 9,40%.

C. Acido 3-O-pivaloil-16-epideacetilfusídico

5.

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero sustituyendo el ácido 3-O-pivaloilfusídico por el ácido 3-O-acetil-fusídico, se obtuvo ácido 3-O-pivaloil-16-epideacetil-fusídico, punto de fusión 172-174°C.

10.

Hallado: C 72,83, H 9,56%, $C_{34}H_{54}O_6$ (558,81) precisa:
C 73,08, H 9,74%.

Ejemplo 7

Acido 3-O-acetil-16-epi-24,25-dihidrofusídico

15.

20.

25.

Se disolvió ácido 16-epideacetil-24,25-dihidrofusídico (30 g) en una mezcla de piridina (60 ml) y anhídrido acético (60 ml). Después de dejarla en reposo durante 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla fue vertida en agua helada (aproximadamente 1 litro), y el precipitado oleoso que se formó fue extraído con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con ácido clorhídrico diluido (para retirar la piridina), seguido por agua, y secadas. Comenzó a cristalizar se un producto incoloro, y la mezcla fue mantenida en el refrigerador durante la noche. Los cristales fueron separados por filtración, lavados con acetato de etilo, y secados para dar 10,82 g. de lactona del ácido 3-O-acetil-16-epideacetil-24,25-dihidrofusídico, formada como subproducto.

30.

La solución de acetato de etilo del filtrado fue extraída con hidróxido sódico 0,5 N (2 x 100 ml) y lavada con agua hasta hacerla neutra. A las fases acuosas combinadas se añadió acetato de etilo (200 ml), y se ajustó el valor de pH aparente de la mezcla a 2 por adición de ácido clorhídrico 4N con agitación. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó, y

5. evaporó en vacío para dar 17,6 g. de un producto amorfo. El residuo fue disuelto en metanol (150 ml), y por adición de agua (50 ml) con agitación se precipitó un compuesto cristalino. Los cristales fueron separados por filtración, lavados con metanol-agua 3:1, y secados para dar 13,62 g. de ácido 3-O-acetil-16-epi-24,25-dihidrofusídico, punto de fusión 171-172°C. La recristalización a partir de metanol-agua dio la muestra analítica, punto de fusión 173-174°C.

10. Hallador: C 69,35; H 9,31%. $C_{33}H_{52}O_7 \cdot 0,5 H_2O$ (569,79)
precisas: C 69,56; H 9,38%.

Ejemplo 8

Ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16- α -fenilacetoxi-24,25-dihidrofusídico

15. A. Éster bencilico del ácido 3-O-acetil-16-epideacetilfusídico

20. A una solución agitada de ácido 3-O-acetil-16-epideacetilfusídico (10,33 g; 20 mmol) y trietilamina (4,2 ml; 30 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió bromuro de bencilo (3,57 ml; 30 mmol). Pasados unos minutos, comenzó a precipitarse el bromuro de trietileamonio cristalino, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión fue diluida con metanol (50 ml), y se obtuvo una solución transparente. Se añadió agua (50 ml) gota a gota a la solución agitada, y previo raspado se precipitó un producto cristalino. Después de la agitación durante 25. 30 minutos más, los cristales fueron recogidos, lavados con metanol-agua 1:1 (3 x 10 ml), y secados para dar 9,98 g. de éster bencilico del ácido 3-O-acetil-16-epideacetilfusídico, punto de fusión 108-109°C.

30. B. Éster bencilico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16- α -fenilacetoxifusídico.

Se añadió una solución de cloruro de fenilacetilo (3,0 ml; 22,5 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) gota a gota a 30°C a una solución agitada de éster bencílico del ácido 3-O-acetil-16-epideacetilfusídico (9,11 g; 15 mmol) en una mezcla de cloruro de metileno (15 ml) y piridina (10 ml). Una vez terminada la adición, se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua helada (aproximadamente 100 ml), y se extrajo la mezcla con éter (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con ácido clorhídrico diluido, agua, bicarbonato sódico 0,5 N, y agua, secados, y evaporados en vacío. El aceite amarillo residual fue decolorado por tratamiento con carbón vegetal (.1 g) en éter en reflujo (100 ml) durante 2 horas. Se retiró el carbón vegetal mediante filtración, y el filtrado fue evaporado hasta la sequedad. El residuo amorfo así obtenido se cristalizó a partir de metanol para dar 8,22 g. de éster bencílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -fenilacetoxifusídico, punto de fusión 133-137°C. Las recrystalizaciones a partir de metanol dieron el compuesto analíticamente puro, punto de fusión 140-141°C.

Hallado: C 76,21, H 8,33%, $C_{46}H_{60}O_7$ (724,99)
precisa: C 76,21, H 8,34%.

C. Acido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -fenilacetoxi-24,25-dihidrofusídico

A una solución de éster bencílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -fenilacetoxifusídico (3,63 g; 5 mmol) en dioxano (50 ml) se añadió 10% de paladio sobre catalizador de carbón, y se agitó la mezcla en una atmósfera de hidrógeno durante 40 minutos. El catalizador fue separado por filtración, lavado con dioxano, y el filtrado combinado y los líquidos de lavado fueron evaporados en vacío. El residuo amorfo así obtenido se cristalizó a partir de éter-éter de petróleo para dar 2,54 g. de ácido 3-O-

acetil-16-desacetoxi-16-fenilacetoxi-24,25-dihidrofusídico,
punto de fusión 163-164°C.

Ejemplo 9

Sal sódica del ácido 3-O-acetil-16-epideacetilfusídico

5. Se obtuvo una sal sódica cristalina del ácido del ejemplo 1 por valoración volumétrica de una solución de ácido 3-O-acetil-16-epideacetilfusídico (20,67 g) en metanol (80 ml) con hidróxido sódico metanólico 2 N usando fenolftaleína como indicador, dilución con 2-butanona (400 ml), y concentración de la mezcla resultante a 200 ml. aproximadamente a presión reducida. Después de dejarla en reposo durante 30 minutos, se separó los cristales por filtración, se lavaron con 2-butanona seguido por éter, y se secaron para dar 21,2 g. de la sal sódica del ácido 3-O-acetil-16-epideacetilfusídico, punto de fusión 183-185°C. La recristalización a partir de metanol-2-butanona dio el compuesto analíticamente puro, punto de fusión 184-186°C.

Hallado: C 68,10, H 8,91, H₂O 1,67%

C₃₁H₄₇O₆Na, 0,5 H₂O precisa: C 67,98, H 8,83, H₂O 1,65%

Ejemplo 10

Sal sódica del ácido 3-O-propionil-16-epideacetilfusídico

20. Se preparó una sal sódica cristalina del ácido del Ejemplo 3 por valoración volumétrica de una solución de ácido 3-O-propionil-16-epideacetilfusídico (21,23 g) en metanol (100 ml) con hidróxido sódico metanólico 2 N con respecto a la fenolftaleína, adición de éter diisopropílico (400 ml), y concentración de la mezcla resultante a 150 ml. aproximadamente a presión reducida. Después de mantenerla en el refrigerador durante la noche, los cristales fueron recogidos, lavados con éter diisopropílico, y secados para dar 20,55 g. de la sal sódica del ácido 3-O-propionil-16-epideacetilfusídico, punto de fusión 179-182°C. La recrista-

lización a partir de metanol-éter diisopropílico dio la muestra analítica con un punto de fusión de 181-184°C.

Hallado: C 67,67, H 9,32%

$C_{32}H_{49}O_6Na$, H_2O precisa: C 67,34, H 9,01%

5.

Ejemplo 11

Sal sódica del ácido 3-O-acetil-16-epi-24,25-dihidro-
fusídico

Se obtuvo una sal sódica cristalina del ácido del
Ejemplo 7 por valoración volumétrica de una solución de ácido
10. 3-O-acetil-16-epi-24,25-dihidrofusídico (11,22 g) en metanol
(75 ml) con hidróxido sódico metanólico 2 N usando fenolftaleína
como indicador, retirada del disolvente en vacío, y disolución
del producto amorfo resultante en acetona (100 ml). Los crista-
les fueron separados por filtración, lavados con acetona, y seca-
15. dos para dar 10,86 g. de la sal sódica del ácido 3-O-acetil-16-
epi-24,25-dihidrofusídico, punto de fusión 177-179°C.

Hallado: C 65,67, H 8,73, H_2O 3,49%

$C_{33}H_{51}O_7Na$, H_2O precisa: C 65,97, H 8,89, H_2O 3,00%

Ejemplo 12

20. Ácido 3-epi-O-acetil-16-epideacetil-24,25-dihidrofusi-
dico

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero
sustituyendo el ácido 3-epi-O-acetil-24,25-dihidrofusídico por el
ácido 3-O-acetilfusídico, se obtuvo ácido 3-epi-O-acetil-16-epi-
25. deacetil-24,25-dihidrofusídico, punto de fusión 122-125°C.

Hallado: C 69,08, H 9,95%

$C_{31}H_{50}O_6$, H_2O precisa: C 69,37, H 9,77%

Ejemplo 13

30. Ester benzoiloximetílico del ácido 3-O-acetil-16-epidea-
oetilfusídico

A una solución de sal sódica del ácido 3-O-acetil-16-

epideacetilfusídico (5,48 g; 10 mmol del semihidrato) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió benzoato de clorometilo (1,59 ml; 11 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la dilución con éter (200 ml), se lavó la mezcla con agua (4 x 50 ml, 2 x 25 ml), se secó, y se evaporó en vacío para dar 6,4 g. del compuesto deseado en forma de goma. La purificación por cromatografía de columna seca sobre gel de sílice (sistema disolvente: éter de petróleo-acetato de etilo 7:3) dio el éster benzoiloximetílico del ácido 3-O-acetil-16-epideacetilfusídico puro en forma de producto amorfo e incoloro.

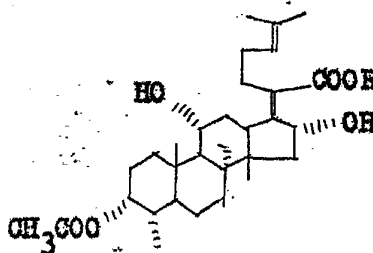
El espectro nmr (CD₃Cl) muestra señales a δ =0,76 (s, 3H; CH₃-18), 0,93(d, J=6, 3H; CH₃-30), 0,97(s, 3H; CH₃-19), 1,48(s, 3H; CH₃-32), 1,54 y 1,65 (2 br, 6H; CH₃-26 y CH₃-27), 2,07(s, 3H; CH₃CO a C-3), 3,35(m, 1H; CH-13), 4,33(m, 1H; CH-11), 4,81(m, 1H; CH-16), 4,96(m, 1H; CH-3), 5,10(m, 1H; CH-24), 6,05 y 6,13(2d, J=5, 2H; O-CH₂-O), 7,25-7,67(m, 3H; arom. CH), y 7,92-8,20(m, 2H; arom. CH)ppm. Se utilizó tetrametilsilano como referencia interna.

Ejemplos 14-19

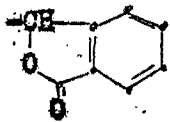
Esteres adicionales del ácido 3-O-acetil-16-epideacetilfusídico

Sustituyendo los agentes esterificantes indicados en la Tabla III por el benzoato de clorometilo en el procedimiento del ejemplo 13, se obtuvieron los ésteros del ácido 3-O-acetil-16-epideacetilfusídico indicados en la Tabla III.

Tabla III



30.

Ejemplo	Agente de esterificación	Compuestos resultantes R
15	acetato de clorometilo	$\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
16	pivalato de clorometilo	$\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$
17	carbonato etílico de 1-cloroetilo	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{COOCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$
18	ftaluro de bromo	
19	cloruro de N,N-diethylamino-etilo	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$

Ejemplo 20

Preparación de pastillas

15.	Compuesto del ejemplo 9	200 g.
	Avicel PH 101	100 g.
	STA-Rx 1500	100 g.
	Estearato de magnesio	10 g.

20. La sal sódica del ácido 3-O-acetil-16-epideacetil-fusídico, el Avicel y STA-Rx fueron mezclados entre sí, tamizados mediante un tamiz de 0,7 mm. y posteriormente mezclados con el estearato de magnesio. La mezcla fue prensada en pastillas de 410 mg. cada una.

Ejemplo 21

Preparación de suspensión

25.	Compuesto del ejemplo 1	5,00 g.
	Acido cítrico	0,45 g.
	Monohidrogenofosfato sódico	0,70 g.
	Sucrosa	25,00 g.
	Tween 80	0,05 g.
30.	Sorbato potásico	0,20 g.

Carboximetilcelulosa-Na 0,50 g.
Agua purificada c.s. para 100 ml.
de suspensión

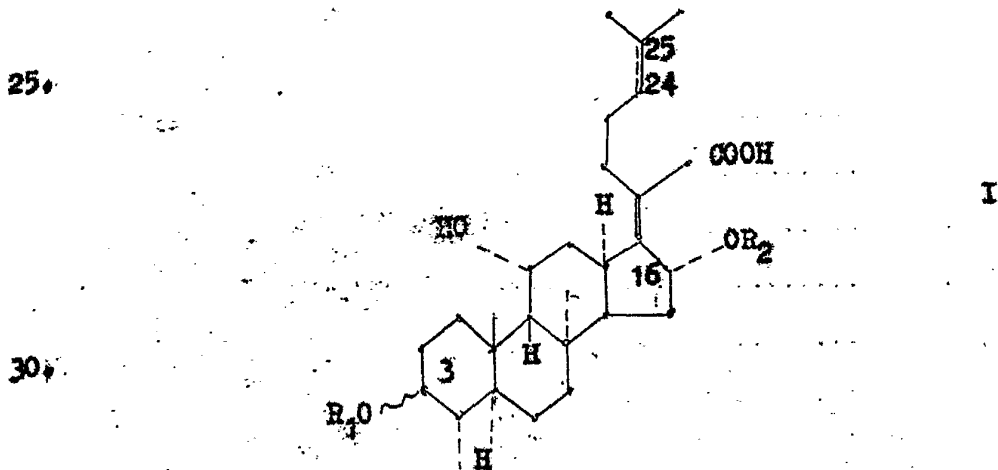
5. Los cristales son micronizados y suspendidos en una solución del ácido cítrico, el monohidrogenofosfato sódico, la sucrosa, y el sorbato potásico y el Tween 80 en 50 ml. de agua, si es necesario bajo un ligero calentamiento. Se disuelve la carboximetilcelulosa-Na en 20 ml. de agua hirviendo. Después del enfriamiento, se añade esto último al resto de los ingredientes.
10. La suspensión es homogeneizada en una mezcladora y finalmente se añade purificada a un volumen total de 100 ml.

N O T A

15. La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "UN METODO PARA PRODUCIR UNA SERIE DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO FUSIDICO Y SALES O ESTERES FACILMENTE HIDROLIZABLES DE LOS MISMOS", con Prioridad de la Solicitud de Patente en Inglaterra nº 39891/74 de fecha 12 de setiembre de 1974, según las características esenciales de las siguientes:

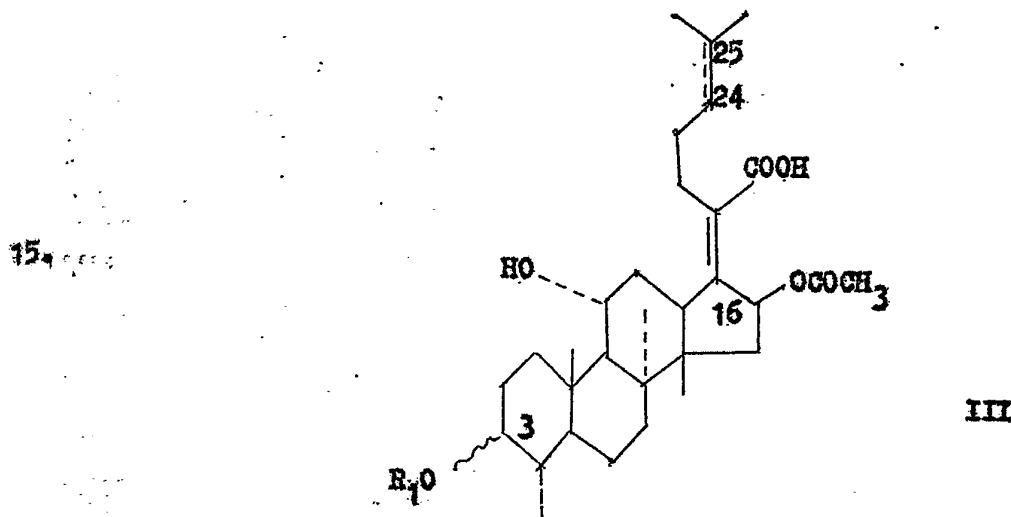
REIVINDICACIONES

20. 1ª.- Un método para producir una serie de nuevos derivados del ácido fusídico y sales o ésteres fácilmente hidrolizables de los mismos, que responden a la fórmula general:



5. en la que R_1 y R_2 representan un radical alcanoilo inferior que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un radical alcanoilo inferior-arilo mono- o bicíclico, carbocíclico, o un radical arilo mono- o bicíclico, carbocíclico; y R_2 representa el hidrógeno; la línea de puntos entre C-24 y C-25 indica un enlace doble o un enlace sencillo; y la línea ondulada de C-3 indica que OR_1 está orientado bien sea en α o bien en β ; y las sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables o los ésteres fácilmente hidrolizables del mismo; consistiendo dicho método en someter un compuesto de

10. fórmula III:



25. en la que R_1 , la línea de puntos entre C-24 y C-25 y la línea ondulada de C-3 son tal como han sido definidos más arriba, a una hidrólisis selectiva en la posición 16, dando un compuesto de fórmula I en la que R_2 es hidrógeno, después de lo cual se obtiene un compuesto de fórmula I en la que R_2 tiene uno de los otros significados definidos más arriba por acilación del compuesto de fórmula I en la que R_2 es hidrógeno con un R_2 -OH ácido, siendo R_2 tal como ha sido definido más arriba, excepto hidrógeno, o un reactivo de tal ácido.

30. 2^a.- Un método para producir una serie de nuevos deri-

vados del ácido fusídico y sales o ésteres fácilmente hidrolizables de los mismos, de acuerdo con la reivindicación 1ª para la preparación de un compuesto de fórmula I, en la que R_1 y R_2 son radicales idénticos, que consiste en someter un derivado del ácido fusídico de la fórmula III, en la que R_1 es hidrógeno, a una hidrólisis selectiva y acollarlo posteriormente con un ácido carboxílico R_1-OH o un derivado reactivo del mismo.

5.

3ª.- UN METODO PARA PRODUCIR UNA SERIE DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO FUSIDICO Y SALES O ESTERES FACILMENTE HIDROLIZABLES DE LOS MISMOS.

10.

Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria, que consta de veintinueve hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 4 MAR. 1976

15.

LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S
(LÖVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONS-
TIESELSKAB)

P. P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P.P.

Firmado: M.ª Dolores Jorquera