

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



PATENTE DE INVENCION

| | | |
|-------|--------------------------|-----------|
| 19 ES | 11 NUMERO | 10 A 1 |
| | 21 | |
| | 22 FECHA DE PRESENTACION | |
| | | 24-2-1976 |

| 30 PRIORIDADES: | 32 FECHA | 33 PAIS |
|-----------------|----------|---------|
| 31 NUMERO | | |
| 554.250 | 28-2-75 | EE.UU. |
| 554.266 | 28-2-75 | " |
| 2066/76 | 18-2-76 | Suiza |

| | | |
|------------------------|---|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|------------------------|---|--------------------------------------|

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS DE MACROLIDA"

71 SOLICITANTE (ES)

SCHERICO LTD. (Case:2087X)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Töpferstrasse 5, Lucerna, Suiza

72 INVENTOR (ES)

Hans Reimann, Robert Solomon Jaret, Mohammad Mehdi Nafissi-Varchei, Ashit Kumar Ganguly y Olga Sarre

73 TITULAR (ES)

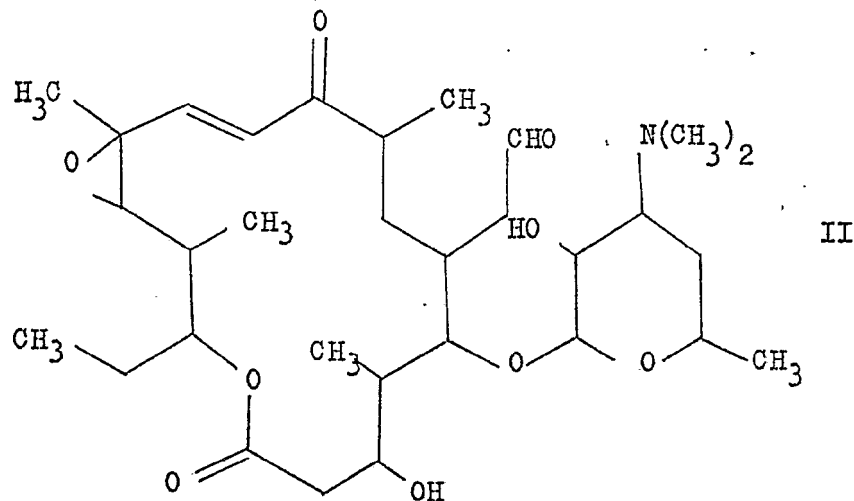
74 REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P-62.267)

Case: 2087X

1 Este invento se refiere a la preparación de nuevos compuestos de macrolida que pueden derivarse del antibiótico 67-694, que es también conocido como rosamicina. Los nuevos compuestos tienen actividad antibacteriana.

5 La rosamicina, anteriormente conocida como antibiótico 67-694, el cual antibiótico y ciertos derivados del mismo están descritos en la patente británica número 1.302.142 concedida el 2 de mayo de 1.973 con enunciado "Antibiótico 67-694 y métodos para la producción del mismo". La rosamicina es elaborada por Micromonospora rosaria que está también descrita en la antedicha patente británica. La rosamicina tiene la siguiente fórmula estructural:



1 Tal como puede verse en la fórmula I, la rosami-
cina es un compuesto hidroxílico que tiene un grupo hidro-
xilo en la posición 3 del anillo macrolida y otro en la
posición 2' del radical azúcar enlazado de modo glicosídico.
5 Ambos grupos hidroxilo son susceptibles de esterifica-
ción. No obstante, es el grupo en la posición 2' el que
reacciona en primer término. Por lo tanto, con el fin de
formar un 3-monoéster, es necesario esterificar ambos gru-
pos hidroxilo y emplear una hidrólisis selectiva para eli-
10 minar la función 2'-éster. Dicha hidrólisis está descrita
en la patente surafricana 73/8630 concedida el 16 de agosto
de 1974, con enunciado "Nuevos monoésteres de rosamicina".
(El nuevo procedimiento de hidrólisis es aplicable igual-
mente a los 3,2'-diésteres de los compuestos de este inven-
15 to).

Este invento se refiere a un procedimiento para
la preparación de nuevos compuestos de la fórmula general I

20

25

1

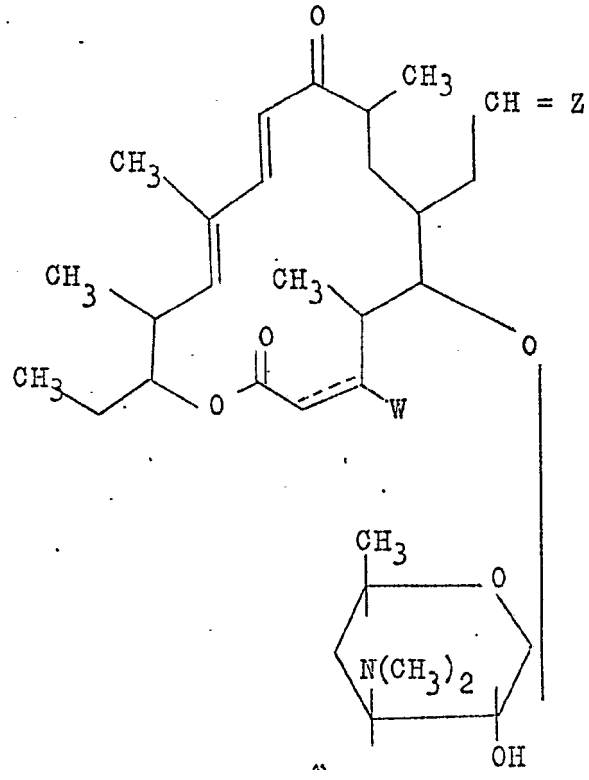
5

10

15

20

25



y de las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables, no tóxicas, de los mismos, en donde la línea de puntos representa un doble enlace facultativo; Q es O,

o bien $\begin{matrix} \text{OR}' \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$; Z es O, o los grupos $\begin{matrix} \text{OR}'' \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{OR}'' \\ \diagdown \\ \text{OR}'' \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{SR}'' \\ \diagdown \\ \text{SR}'' \end{matrix}$, NOR' ó NOR''; R y R' son hidrógeno o hidrocarburo-

-carbonilo que tiene 2 a 18 átomos de carbono; R'' es hidrógeno o alcohol que tiene 1 a 5 átomos de carbono; W es OR' o hidrógeno, siendo R' tal como se define anteriormente, con la condición de que cuando las posiciones 2 y 3 están conectadas por un enlace doble, W es hidrógeno; con la

1 condición adicional de que cuando en un compuesto los áto-
 mos de carbono de las posiciones 2 y 3 están conectados por
 un enlace simple, Q es O, W es OR', R y R' son como se de-
 5 finen arriba, entonces Z no es $\begin{matrix} & \text{OR}' \\ & \diagdown \\ & \text{H} \end{matrix}$.

Se resaltan los compuestos en los que la línea
 de puntos, Q, Z, R, R', R'' y W se definen como arriba se
 indica; especialmente los compuestos en los que Z es O o el
 grupo $\begin{matrix} & \text{OR}' \\ & \diagdown \\ & \text{H} \end{matrix}$, $\begin{matrix} & \text{OR}'' \\ & \diagdown \\ & \text{OR}'' \end{matrix}$ ó NOH. En estos compuestos, frecuen-
 10 temente, R y R' son hidrógeno, acetilo o propionilo y R''
 es hidrógeno o metilo.

Un grupo preferido de compuestos de este invento
 lo constituyen los compuestos de fórmula I en que B junta-
 15 mente con los átomos de carbono de las posiciones 12 y 13
 representa un enlace doble, especialmente los compuestos
 en que ambos D representan hidrógeno y las posiciones 10 y
 11 están conectadas por un enlace doble.

El grupo de compuestos en donde W es hidrógeno y
 20 las posiciones 2 y 3 están conectadas por un enlace doble,
 en particular aquellos en que Q y Z son O está representa-
 do por 2,3; 12,13-bisdeshidro-3-desoxi-12,13-desepoxirosami-
 cina.

Otro grupo de compuestos en que B en la fórmula
 25 I, juntamente con los átomos de carbono de las posiciones

1 12 y 13, representa un enlace doble comprende los compues-
 2 tos en donde W es OR', siendo definido R' como anteriormen-
 3 te y las posiciones 2 y 3 están conectadas por un enlace
 4 simple. Entre este grupo de compuestos se han de resaltar
 5 aquellos en que Q es $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{OR}' \end{matrix}$, estando definido R' como an-
 6 terriormente.

7 La 9,9-dihidro-12,13-deseoxi-12,13-deshidrorosa-
 8 micina es un representante preferido de este grupo.

9 Entre este grupo de compuestos son de interés
 10 aquellos en que Q es O, especialmente aquellos en donde
 11 Z es $\begin{matrix} \text{OCH}_3 \\ \diagdown \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$ ó NOH, representados por ejemplo por 12,13-
 12 deseoxi-12,13-deshidrorosamicin-20-dimetilacetal y 12,13-
 13 deseoxi-12,13-deshidrorosamicin-20-oxima.

14 No obstante, un grupo preferido de compuestos de
 15 la fórmula general I consiste en los compuestos en los cua-
 16 les las posiciones 12 y 13 así como las posiciones 10 y 11
 17 están conectadas por un enlace doble, las posiciones 2 y 3
 18 están conectadas por un enlace simple, Q y Z son O y W es
 19 OR", siendo representativa de este grupo de compuestos la
 20 12,13-deseoxi-12,13-deshidrorosamicina. La forma trans de
 21 este compuesto es preferida.

22 En su aspecto preferido de composición de materia,
 23 este invento se refiere a 12,13-deseoxi-12,13-deshidrorosa-
 24 micina, 9-dihidrorosamicina y 9-dihidro-12,13-deseoxi-12,13-
 25

1 -deshidrorosamicina incluyendo ésteres farmacéuticamente
aceptables no tóxicos y sales por adición de ácido farma-
céuticamente aceptables no tóxicas de todos dichos compues-
tos.

5 Tal como se utiliza aquí, el término sales por
adición de ácido farmacéuticamente aceptables no tóxicas
designa las generalmente empleadas en la técnica farmacéu-
tica. Están abarcadas por el término las sales formadas con
10 ácidos inorgánicos tales como los ácidos sulfúrico, fosfó-
rico y halohídricos (por ejemplo, clorhídrico) y las forma-
das con ácidos carboxílicos que tienen 2 a 18 átomos de
carbono tales como ácidos carboxílicos alifáticos, ciclo
alifáticos, aromáticos y heterocíclicos, incluyendo ácidos
dicarboxílicos. Son ilustrativos de dichos ácidos los áci-
15 dos acético, propiónico, butírico, píválico, valérico, he-
xanoico, octanoico, decanoico, esteárico, succínico, glu-
tárico, malónico, tartárico, cítrico, maléico, ciclopropil
carboxílico, ciclopentilcarboxílico, adamantóico, furoico,
nicotínico, tencico, picolínico, benzoico, ftálico, fenil
20 acético, ácido monopotasio-fosfórico y similares. Una cla-
se preferida de sales por adición de ácido farmacéuticamen-
te aceptables no tóxicas es la de las sales de alcoholsul-
fato en que el grupo alcoholo contiene de 10 a 18 átomos
de carbono.

25 Los ésteres farmacéuticamente aceptables no tó-

1 xicos de este invento abarcan ésteres de los ácidos gene-
ralmente utilizados en el sector farmacéutico e incluye és-
teres de ácidos carboxílicos que tienen 2 a 18 átomos de
5 carbono. Están abarcados por el término los ésteres alifá-
ticos, cicloalifáticos, aromáticos y heterocíclicos inclu-
yendo los hemiésteres formados con ácidos dicarboxílicos,
tales como los ácidos maleico, málico, malónico y simila-
res. Los ácidos que pueden ser utilizados convenientemente
son los que contienen 2 a 10 átomos de carbono, particular-
10 mente 2 a 5 átomos de carbono. Los ácidos cicloalcanocarbo-
xílicos que pueden ser utilizados convenientemente son los
que contienen 4 a 11 átomos de carbono. En los ácidos aril
carboxílicos y arilalcanocarboxílicos el grupo arilo puede
ser convenientemente fenilo y el grupo alcoholo en el ácido
15 arilalcanocarboxílico puede ser alcoholo inferior. Los áci-
dos carboxílicos heterocíclicos que se pueden utilizar con-
venientemente son aquellos en los cuales el radical cíclico
contiene 5 a 6 átomos de carbono, que contienen en particu-
lar un heteroátomo (por ejemplo S u O) y son insaturados.
20 Ejemplos de dichos ácidos se indican aquí anteriormente co-
mo los apropiados para preparar sales por adición de ácido
farmacéuticamente aceptables excluyendo los utilizados para
preparar sales de alcoholisulfato.

25 En los casos en que un compuesto de este invento
tiene un grupo 2'-hidroxilo y un grupo 3-hidroxilo esterifi-

1 ficados, este invento abarca también ésteres mixtos. Por
ejemplo, la 12,13-deseepoxi-12,13-deshidrorosamicina puede
ser esterificada en la posición 2' con un agente acilante
derivado de un ácido hidrocarburo-carboxílico, y subsi-
5 guientemente puede ser esterificada en la posición 3 con un
agente acilante derivado de un ácido hidrocarburo-carboxí-
lico diferente.

Compuestos preferidos entre los ésteres son los
compuestos en donde R y/o R' son acetilo, propionilo, pi-
10 valoililo, estearoililo, o benzoililo.

Las sales preferidas son frecuentemente las sa-
les de entearato, laurilsulfato y potasio-dihidrogeno-fos-
fato.

15 En la siguiente Tabla I se enumeran compuestos
específicos de este invento.

Esta tabla se refiere a la fórmula I; a represen-
ta un enlace simple (por ejemplo, entre los átomos de car-
bono en posiciones 2 y 3); y d representa un enlace doble.

20 La fórmula general I no sugiere ninguna asigna-
ción estereoquímica. No obstante, es sabido que algunos
de los compuestos de fórmula I existen en la forma cis y
también en la forma trans, y que algunos de los compuestos
pueden estar en posición α o bien en posición β , tal
como por ejemplo el grupo metilo en posición 23, los gru-
25 pos OR' en posiciones 9, 10, 11 y 20, y los grupos OR'' y

1 SR" en posición 20.

5 En la siguiente Tabla I no se hace referencia a las condiciones estereoquímicas de los compuestos. Ha de hacerse observar que el compuesto 2 es el isómero trans y el compuesto 17 es el isómero cis de la 12,13-deseoxi-12,13-deshidrorosamicina.

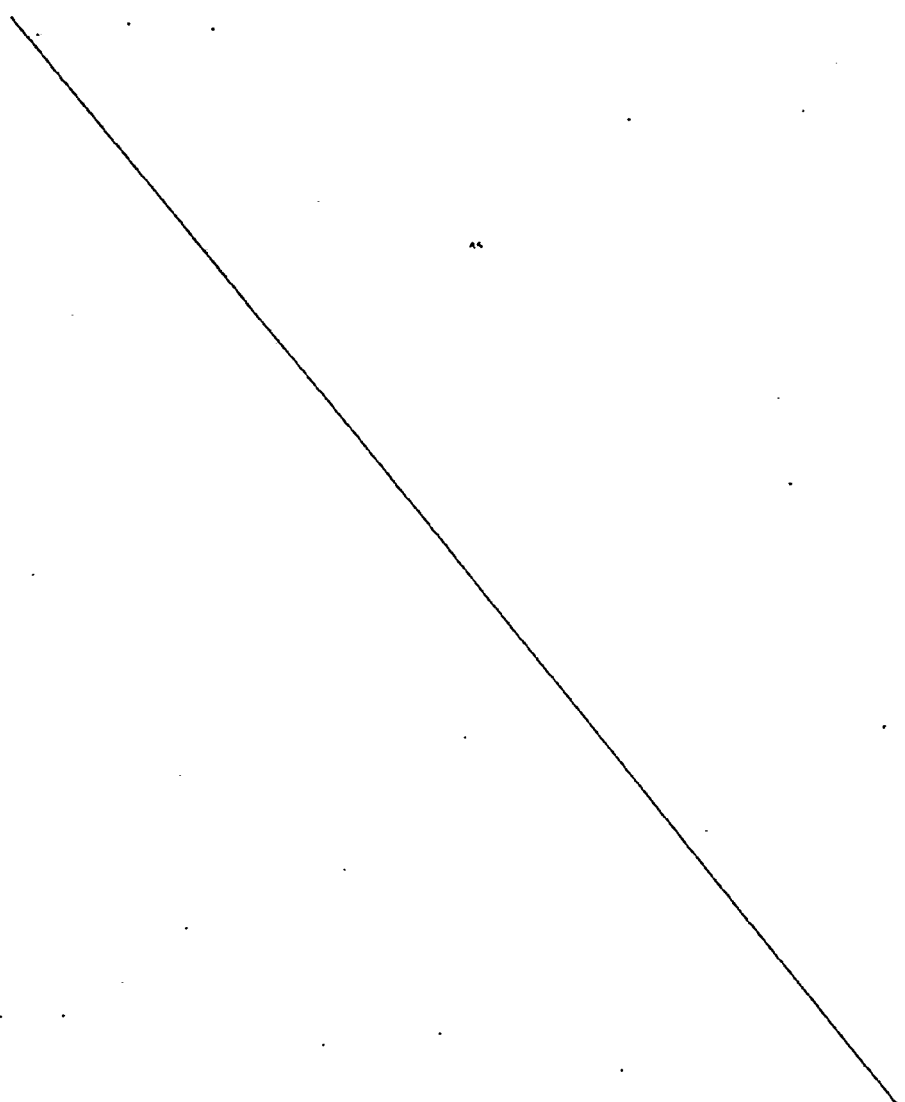


Tabla I

| Comp. | B | D | $\begin{matrix} C_{10} \\ \\ C_{11} \end{matrix}$ | Q | R | W | $\begin{matrix} C_2 \\ \\ C_3 \end{matrix}$ | Z |
|-------|---|---|---|----|---|---|---|-------|
| 2 | d | H | d | =O | H | OH | s | = O |
| 5 | d | H | d | =O | $\begin{matrix} C & CH_3 \\ & \\ O & \end{matrix}$ | OH | s | = O |
| 9 | d | H | d | =O | H | $\begin{matrix} OCCH_3 \\ \\ O \end{matrix}$ | s | = O |
| 10 | d | H | d | =O | H | OH | s | = NOH |
| 14 | d | H | d | =O | $\begin{matrix} O \\ \\ C - \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$ | OH | s | = O |
| 15 | d | H | d | =O | $\begin{matrix} C & C_2 & H_5 \\ & \\ O & \end{matrix}$ | OH | s | = O |

| Comp. | B | D | $\begin{matrix} C_{10} \\ \\ C_{11} \end{matrix}$ | Q | R | W | $\begin{matrix} C_{2} \\ \\ C_{3} \end{matrix}$ | Z |
|-------|---|---|---|-----|--|----|---|---|
| 16 | d | H | d | = 0 | $\begin{matrix} C_{17} & H_{35} \\ & \\ O & \end{matrix}$ | OH | s | = 0 |
| 17 | d | H | d | = 0 | H | OH | s | = 0 |
| 19 | d | H | d | = 0 | H | H | d | = 0 |
| 20 | d | H | d | = 0 | $\begin{matrix} C & C(OH_3)_3 \\ & \\ O & \end{matrix}$ | OH | s | = 0 |
| 22 | d | H | d | = 0 | H | OH | s | $\begin{matrix} OCH_3 \\ \diagdown \\ OCH_3 \end{matrix}$ |

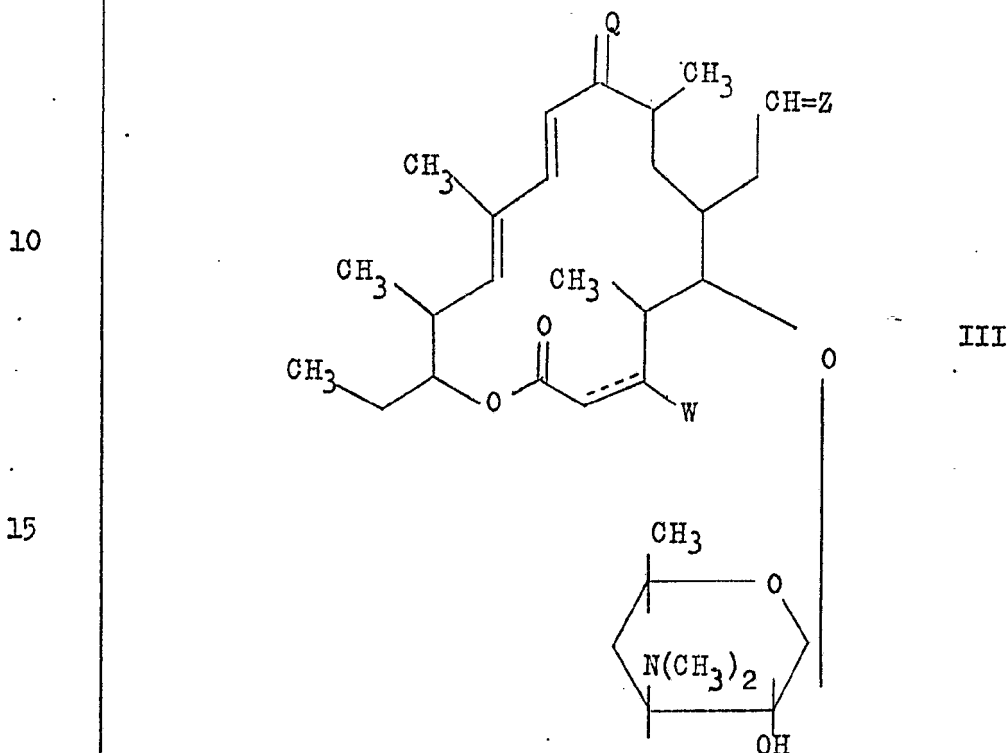
| Comp. | B | D | $\begin{array}{c} C_{10} \\ \\ C_{11} \end{array}$ | Q | R | W | $\begin{array}{c} C_2 \\ \\ C_3 \end{array}$ | Z |
|-------|---|---|--|---|--|---|--|--|
| 24 | d | H | d | $\begin{array}{c} H \\ \diagdown \\ OH \end{array}$ | H | OH | s | $\begin{array}{c} OCH_3 \\ \diagdown \\ OCH_3 \end{array}$ |
| 25 | d | H | d | $\begin{array}{c} H \\ \diagdown \\ OH \end{array}$ | H | OH | s | = 0 |
| 26 | d | H | d | = 0 | $\begin{array}{c} C_2 H_5 \\ \\ O \end{array}$ | $\begin{array}{c} OC \\ \\ O \end{array}$ C ₂ H ₅ | s | = 0 |
| 27 | d | H | d | = 0 | H | $\begin{array}{c} OC \\ \\ O \end{array}$ C ₂ H ₅ | s | = 0 |
| 28 | d | H | d | $\begin{array}{c} H \\ \diagdown \\ OH \end{array}$ | $\begin{array}{c} CC_2 H_5 \\ \\ O \end{array}$ | OH | s | = 0 |
| 29 | d | H | d | $\begin{array}{c} H \\ \diagdown \\ OH \end{array}$ | H | $\begin{array}{c} OC \\ \\ O \end{array}$ C ₂ H ₅ | s | = 0 |

| Comp. | B | D | $\begin{matrix} C_{10} \\ \\ C_{11} \end{matrix}$ | Q | R | W | $\begin{matrix} C_2 \\ \\ C_3 \end{matrix}$ | Z |
|-------|-----------------|---|---|--|--|--|---|---|
| 30 | d | H | d | = 0 | $\begin{matrix} CCH_3 \\ \\ O \end{matrix}$ | $\begin{matrix} OCH_3 \\ \\ O \end{matrix}$ | s | = 0 |
| 39 | d | H | d | 0 | H | H | d | $\begin{matrix} OCH_3 \\ \diagdown \\ OCH_3 \end{matrix}$ |
| 43 | \triangleleft | H | d | $\begin{matrix} H \\ \diagdown \\ OH \end{matrix}$ | H | H | d | $\begin{matrix} OCH_3 \\ \diagdown \\ OCH_3 \end{matrix}$ |
| 44 | d | H | d | $\begin{matrix} H \\ \diagdown \\ OH \end{matrix}$ | H | H | d | $\begin{matrix} OCH_3 \\ \diagdown \\ OCH_3 \end{matrix}$ |
| 49 | d | H | d | $\begin{matrix} H \\ \diagdown \\ OH \end{matrix}$ | H | H | d | = 0 |

1 En general, los compuestos de este invento pueden ser preparados de acuerdo con el procedimiento que seguidamente se describe:

Compuestos de la fórmula general III

5



20 en donde la línea de puntos representa un enlace doble facultativo; Q es O, o bien

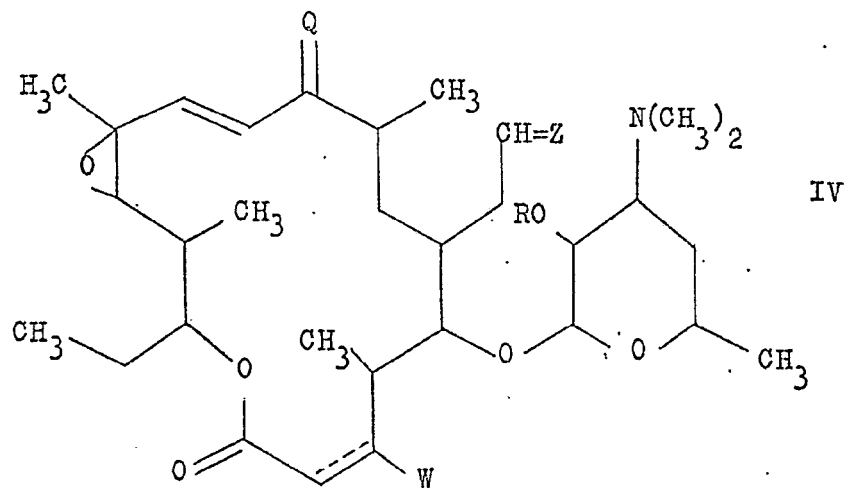
$\begin{matrix} \text{OR}' \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$; Z es O, o los grupos

$\begin{matrix} \text{OR}' \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{OR}'' \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{OR}'' \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{SR}'' \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{SR}'' \end{matrix}$, NOR' ó NOR''; R y R' son hi-

25 drógeno; R'' es hidrógeno o alcohol que tiene de 1 a 5 átomos de carbono; W es OR' o hidrógeno, siendo R' tal como

1 antes se define, con la condición de que cuando las posicio-
 nes 2 y 3 están conectadas por un doble enlace W es hidró-
 geno; con la condición adicional de que cuando en un com-
 puesto los átomos de carbono de las posiciones 2 y 3 están
 5 conectados por un enlace simple, Q es O, W es OR', siendo
 R y R' como se definen arriba, entonces Z no es $\begin{matrix} \text{OR}' \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$;
 pueden ser preparados reduciendo un compuesto apropiadamen-
 te sustituido de la fórmula general IV

10



15

20

o una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable
 no tóxica del mismo, en que la línea de puntos representa

un doble enlace facultativo; Q es O, o bien $\begin{matrix} \text{OR}' \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$; Z

25

es O, o los grupos $\begin{matrix} \text{OR}' \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{OR}'' \\ \diagdown \\ \text{OR}'' \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{SR}'' \\ \diagdown \\ \text{SR}'' \end{matrix}$, NOR' ó

- 1 NOR"; R y R' son hidrógeno o hidrocarburo-carbonilo que tie-
 ne de 2 a 18 átomos de carbono; R" es hidrógeno o alcoholo
 que tiene de 1 a 5 átomos de carbono; W es OR' o hidrógeno,
 siendo R' tal como se define anteriormente, con la condición
 5 de que cuando las posiciones 2 y 3 están conectadas por un
 enlace doble W es hidrógeno, con la condición adicional de
 que cuando en un compuesto los átomos de carbono de las po-
 siciones 2 y 3 están conectados por un enlace simple, Q es
 O, W es OR', siendo R y R' como se define arriba, entonces
 10 Z no es $\begin{matrix} & \text{OR}' \\ & / \\ \text{H} & \end{matrix}$. Mediante este procedimiento el anillo oxi-
 rano entre las posiciones 12 y 13 es reemplazado por un do-
 ble enlace y los grupos éster contenidos en el material de
 partida están al menos parcialmente solvolizados.
- 15 El procedimiento anterior se puede llevar a cabo
 con bromuros de metal alcalino o preferiblemente con yoduros
 de metal alcalino en un ácido orgánico a una temperatura por
 encima de la ambiente. Los ácidos carboxílicos contienen pre-
 feriblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Esta reacción se
 20 puede llevar a cabo también en hidrocarburos aromáticos, ta-
 les como por ejemplo benceno, tolueno o xileno, que contie-
 nen ácido yodhídrico concentrado. Otra posibilidad consiste
 en tratar el material de partida de fórmula IV con trialcó-
 xidos de fósforo, trialcohol-fosfinas, trifenil-fosfinas o
 25 hexaalcohol-fosfoimidatos.

1 Un medio preferido para efectuar esta reacción
es yoduro de potasio en ácido acético a reflujo. El produc-
to de reacción puede ser aislado ventajosamente diluyendo
la mezcla de reacción con hielo/agua, extrayendo el produc-
5 to con un disolvente orgánico inmiscible con agua, lavando
el extracto y aislando el producto desde éste.

 Para realizar el procedimiento antedicho, es
usualmente necesario calentar la mezcla de reacción a la
temperatura de reflujo en un medio ácido, corriendo de es-
10 te modo el riesgo de la descomposición del material de par-
tida y/o de la descomposición del producto. Por lo tanto
este procedimiento da rendimientos de aproximadamente 30%
hasta aproximadamente 50% de la teoría, y su producto con-
siste en cantidades sustanciales de los isómeros tanto cis
15 como trans.

 De acuerdo con el nuevo procedimiento abajo des-
crito, los compuestos de la fórmula general III antedicha,
especialmente cuando se emplean en la conversión de rosa-
micina en 12,13-desepoxi-12,13-deshidrorosamicina, se ob-
20 tienen con rendimientos de aproximadamente 85% a 95%, te-
niendo dicho compuesto un grado de pureza de aproximadamen-
te 90%. Además, este nuevo procedimiento rinde un producto
que es rico en el isómero trans y, por lo tanto, no requie-
re separación de los isómeros por cromatografía.

25 El nuevo procedimiento comprende reducir un com-

1 puesto de la fórmula general IV en una solución en ácido
mineral preferiblemente diluida, que contiene iones cromo-
2 sos en una atmósfera libre de oxígeno. El agente reductor,
3 es decir los iones cromosos, es suministrado ventajosamente
5 te en la forma de una solución que contiene una sal cromo-
sa en que el anión se deriva de un ácido mineral, por ejem-
6 plo cloruro cromoso, sulfato cromoso, yoduro cromoso, o
7 compuestos similares. El agente reductor preferido es clo-
8 ruro cromoso que puede ser preparado ventajosamente por el
9 procedimiento descrito en Inorganic Synthesis, volumen III,
10 páginas 148-150, publicado por McGraw-Hill (1950). Se pre-
fiere que la solución de cloruro cromoso sea recientemente
11 preparada, inmediatamente antes de la utilización, con el
12 fin de mitigar la formación de ión crómico.

15 Además, para obtener rendimientos óptimos del pro-
ducto deseado, la proporción de iones cromosos al material
16 de partida debe estar dentro del margen de desde 2,0 a 2,2
17 moles por cada mol. Cuando la proporción de iones cromosos
18 al material de partida está por debajo de 2,0, queda sin
19 reducir algo de material de partida. Inversamente, cuando
20 la proporción de ión cromoso al material de partida es su-
perior a 2,2, se produce reducción del producto deseado.

21 Los ácidos minerales útiles para efectuar este
22 procedimiento son, por ejemplo, los ácidos halohídricos
23 (por ejemplo clorhídrico), fosfórico, nítrico y, preferible-
24 mente, ácido sulfúrico.

1 mente sulfúrico. Además, se prefiere que la concentración
del ácido sea desde aproximadamente 0,5 N a aproximadamente
3,0 N, y preferiblemente alrededor de 1,0 N. La concentra-
ción del material de partida en la mezcla de reacción pue-
5 de ser hecha variar a lo largo de un margen sustancial, con
la condición de que el pH de la mezcla de reacción no exce-
da de 2,0 y siendo mantenido el margen preferiblemente en-
tre pH 0,8 y 2, preferiblemente a un pH de aproximadamente
1,0, por ejemplo, por ser básica, la rosamicina reacciona
10 con un equivalente de ácido por cada mol aumentando de este
modo el pH de la mezcla de reacción. La concentración pre-
ferida de rosamicina en la mezcla de reacción es de alre-
dedor de 125-175 mg/ml.

La reacción se desarrolla a temperaturas de apro-
15 ximadamente 10°C a aproximadamente 40°C, prefiriéndose una
de alrededor de 25°C. La reacción se puede dejar desarro-
llarse durante aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas,
prefiriéndose una duración de aproximadamente 15 a 20 horas.

Después de que está completa la conversión del ma-
20 terial de partida, el producto es aislado por medios conven-
cionales, preferiblemente extrayendo con un disolvente orgá-
nico inmiscible con agua, luego alcalinizando la mezcla de
reacción, y volviendo a extraer con un disolvente orgánico
inmiscible con agua. Después, el producto es aislado final-
25 mente por evaporación del disolvente.

1 Cuando se utiliza este procedimiento para conver-
tir rosamicina en 12,13-desepoxi-12,13-deshidrorosamicina,
la rosamicina es reducida preferiblemente a 25°C en ácido
5 sulfúrico 1 N bajo argon con iones cromosos derivados de
cloruro cromoso en donde la proporción molar de cloruro
cromoso a rosamicina es de 2,2 a 1, y en que la reducción
se hace desarrollarse durante aproximadamente 18 horas.

 El procedimiento antes descrito puede ser utili-
zado por ejemplo para la preparación de los compuestos 2
10 y 17 (formas trans y cis), 10, 22, 24, 25, 39, 44 ó 49 de
la Tabla I utilizando rosamicina o un derivado de la misma
apropiadamente sustituido, en calidad de material de parti-
da.

 Por la mayor parte de los procedimientos antes
15 descritos, los posibles grupos éster (especialmente el gru-
po éster en posición 2') contenidos en el material de par-
tida son solvolizados por lo menos parcialmente durante la
reacción propiamente dicha o durante el proceso de aisla-
miento. Con frecuencia, la extensión de solvólisis depende
20 de las condiciones de reacción realmente utilizadas que,
en cierto grado pueden ser hechas variar. No obstante, en
muchos casos se prefiere utilizar la base libre como mate-
rial de partida en lugar de cualquier éster de la misma,
lo cual proporciona un producto que no contiene un gran nú-
25 mero de subproductos indeseables (diversas clases de éste-

1 res).

Si se desean ésteres de los compuestos de la fórmula general I antes descrita, las correspondientes bases libres han de ser esterificadas por procedimientos bien
5 conocidos.

La acilación se puede llevar a cabo por ejemplo mediante el anhídrido de ácido o el halogenuro de ácido, preferiblemente el cloruro. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico, por ejemplo una cetona
10 (preferiblemente acetona) o una amina terciaria (por ejemplo piridina, dimetilamino-piridina). Tal como es bien sabido, ha de estar presente en el medio de reacción un aceptor de ácidos cuando se utiliza el halogenuro.

Se prefiere para este procedimiento utilizar el derivado apropiado de un ácido hidrocarburo-carboxílico
15 alifático que contenga 2 a 18, preferiblemente 2 a 5 átomos de carbono, tal como por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido pivalico, y de un ácido carboxílico aromático tal como por ejemplo ácido benzoico.

20 Por el procedimiento antes descrito se preparan preferiblemente 2'-monoésteres, 3,2'-diésteres, 3,20,2'-triésteres, 3,9,2'-triésteres (en que preferiblemente Z

es $\begin{matrix} \text{OCH}_3 \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$ o bien 0) y 3,9,20,2'-tetraésteres. El grupo

25 éster en posiciones 2' se obtiene primero en las condicio-

1 nes usuales de reacción. También pueden prepararse ésteres mixtos.

5 Esteres que contienen un grupo hidroxil libre en posición 2', especialmente 3-monoésteres, pueden ser preparados por hidrólisis selectiva del grupo 2'-éster tal como se describe en la patente surafricana número 73/8630. Los otros grupos éster pueden ser eliminados, si se desea, por procedimientos bien conocidos.

10 Se prefiere utilizar el correspondiente éster en forma libre (no en la forma de su sal por adición de ácido) para la solvólisis, especialmente en el caso de la solvólisis del grupo 2'-éster.

15 Los derivados simples, es decir las sales por adición de ácido de la base libre y sus ésteres de la fórmula general I están incluidos por implicación en el aspecto de producto de este invento. En muchos de los procedimientos antes descritos se pueden utilizar también sales por adición de ácido del material de partida. Utilizando métodos de aislamiento apropiados es posible obtener
20 la sal por adición de ácido del correspondiente producto. Los compuestos libres (base libre o ésteres de la fórmula general I) pueden ser transformados en sus sales por adición de ácido mediante procedimientos bien conocidos tales como tratamiento de los compuestos en un disolvente orgánico
25 (por ejemplo etanol, acetona) que posiblemente con-

1 tiene también agua, con el ácido deseado o con una de sus
sales, posiblemente en la presencia de una pequeña cantidad
de ácido que vuelve ligeramente ácida a la mezcla de reac-
ción.

5 Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar el
mejor modo considerado para efectuar el procedimiento de
este invento. No obstante, no deberán ser considerados co-
mo limitativos del alcance del mismo.

Ejemplo 1

10 12,13-deseepoxi-12,13-deshidrorosamicina

Se calienta una solución de 15 g de yoduro de po-
tasio en 30 ml de ácido acético a la temperatura de refluj-
jo. Se añade gota a gota una solución de 6 g de rosamicina
en 18 ml de ácido acético y se continúa el calentamiento de
15 la mezcla a reflujo durante 55 minutos. Se enfría la solu-
ción y se vierte en aproximadamente 180 g de hielo, luego
se ajusta a alrededor de pH 9 con hidróxido de sodio acuoso
al 10%. Se extrae con acetato de etilo y se lavan los
extractos orgánicos con solución alcalina de tiosulfato de
20 sodio y con agua. Se concentra la solución orgánica para
formar un residuo que contiene el compuesto del título.

A. Se cromatografía el residuo sobre gel de síli-
ce eluyendo con metanol al 3% en cloroformo. Se combinan
las fracciones que contienen un único compuesto sobre la
25 base de cromatografía en capa delgada, se concentra y se

1 cristaliza en cloroformo-hexano para obtener el compuesto
de este ejemplo. Se seca hasta conseguir peso constante,
punto de fusión 109-111°C, $[\alpha]_D^{25} -33^\circ$ (etanol), $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$
283 nm (ϵ 21.700). Basándose en experimentos de resonancia
5 cía magnética nuclear y de efecto Overhauser nuclear, a este
compuesto se le asigna la configuración estereoquímica
12,13-trans.

B. Se continúa la elución de la columna cromato-
gráfica en el mismo sistema disolvente para obtener frac-
10 ciones que contienen el compuesto antes descrito en mezcla
con un componente más polar. Se combinan estas fracciones
y se vuelve a cromatografiar sobre gel de sílice utilizando
do el mismo sistema disolvente. Se eluye y se combinan las
fracciones sobre la base de cromatografía en capa delgada
15 para obtener una cantidad adicional del compuesto antes
descrito. Se continúa la elución para obtener fracciones
que contienen el componente más polar, secundario. Se com-
binan estas fracciones y se concentra hasta un residuo del
compuesto. $[\alpha]_D^{25} + 34^\circ$ (etanol), $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 288 nm (ϵ
20 14.300). Sobre la base de experimentos de resonancia magné-
tica nuclear y de efecto Overhauser nuclear, a este compues-
to se le asigna la estructura estereoquímica 12,13-cis.

Ejemplo 2

Sal de estearato de 12,13-deseoxi-12,13-deshidrorosamicina

25 Se disuelven 100 mg de 12,13-deseoxi-12,13-des-

1 hidrorosamicina (isómero trans) en 5 ml de etanol. Se añade
una solución de 50 mg de ácido esteárico en 5 ml de etanol,
con agitación. Se concentra la solución hasta dejar un re-
sido a presión reducida, y se seca bajo alto vacío para
5 obtener el compuesto de este ejemplo. $[\alpha]_D^{20} -18^\circ$ (etanol),
 $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} 283 \text{ nm } (\epsilon 22.000)$.

Ejemplo 3

Sal de potasio-dihidrógeno-fosfato de 12,13-deseoxi-12,13-
deshidrorosamicina

10 Se añaden 100 mg de 12,13-deseoxi-12,13-deshidro-
rosamicina (isómero trans) a una solución de 24 mg de pota-
sio-dihidrógeno-fosfato en 25 ml de agua. Se agita la mez-
cla durante 30 minutos, se filtra y se liofiliza para obte-
ner la sal deseada, punto de fusión 107-112°C, $[\alpha]_D^{20} -17^\circ$
15 (agua), $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} 283 \text{ nm } (\epsilon 21.000)$.

Ejemplo 4

2'-propionato de 12,13-deseoxi-12,13-deshidrorosamicina

20 Se disuelven 100 mg de 12,13-deseoxi-12,13-des-
hidrorosamicina (isómero trans) en 25 ml de acetona y se
añade un total de 0,175 ml de anhídrido de ácido propióni-
co en varias porciones durante un período de tres días. Se
mantiene la solución a la temperatura ambiente durante un
día más, luego se evapora el disolvente y se tritura el re-
sido con hidróxido de amonio diluido frío. Se aísla el pro-
25 ducto por filtración y se purifica disolviendo en clorofor-

1 mo y filtrando la solución a través de una corta columna
de gel de sílice. Se concentra el eluato para dejar un re-
siduo y se obtiene de este modo el compuesto de este ejem-
plo, punto de fusión: 90-94°C, $\lambda_{\text{MeOH}}^{\text{max}}$ 283 nm (ϵ
5 20.800), espectro de masas M^+ 621.

Ejemplo 5

2'-acetato de 12,13-deseepoxi-12,13-deshidrorosamicina

Se disuelven 1,13 g de 12,13-deseepoxi-12,13-des-
hidrorosamicina (isómero trans) en 15 ml de acetona y se
10 añaden 240 mg de anhídrido de ácido acético. Se agita a
la temperatura ambiente durante 15 horas, luego se evapora
el disolvente bajo presión reducida y se tritura el resi-
duo con solución diluída de hidróxido de amonio, Se extrae
con acetato de etilo, se lavan con agua los extractos y
15 se secan sobre sulfato de sodio. Se evapora el disolvente
bajo presión reducida para obtener el producto cristalino
de este ejemplo, punto de fusión 120-121°C, $[\alpha]_D^{25}$ -5°
(etanol).

De una manera similar, sustituyendo el anhídrido
20 de ácido acético por cantidades equivalentes de otros an-
hídridos, tales como los anhídridos de los ácidos butírico,
valérico, hexanoico, octanoico y similares en el método
anterior, se obtienen los correspondientes ésteres.

Ejemplo 6

25 2'-benzoato de 12,13-deseepoxi-12,13-deshidrorosamicina.

1 Se disuelven 100 mg de 12,13-desepoxi-12,13-des-
hidrorosamicina (isómero trans) en 0,4 ml de acetona y se
añaden 45 mg de bicarbonato de sodio y 0,025 ml de cloruro
de benzoílo. Se agita la mezcla a la temperatura ambiente
5 durante tres días, luego se evapora el disolvente y se tri-
tura el residuo con hidróxido de amonio acuoso al 1%. Se
aisla el producto por filtración y se seca, punto de fusión
108-110°C, $[\alpha]_D^{25} -2,5^\circ$ (etanol) $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} 228 \text{ nm}$ (ϵ
16.300). 283 nm ($\epsilon 20.500$), espectro de masas $M^+ 669$.

10

Ejemplo 72'-estearato de 12,13-desepoxi-12,13-deshidrorosamicina

15

A una solución de 63 mg de cloruro de estearoílo
en 0,5 ml de acetona, se añaden 102 mg de 12,13-desepoxi-
-12,13-deshidrorosamicina y 50 mg de bicarbonato de sodio.
Se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante dos
días, luego se eliminan los sólidos por filtración y se
evapora el producto filtrado para dejar un residuo. Se tri-
tura el residuo con hidróxido de amonio diluído y se decan-
ta la fase acuosa desde la goma resultante. Se recoge esta
última en acetona y se concentra en vacío para dejar un re-
siduo del compuesto deseado. $[\alpha]_D^{25} -9^\circ$ (etanol), $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$
283 nm ($\epsilon 20.400$), espectro de masas $M^+ 832$.

20

Ejemplo 83,2'-diacetato de 12,13-desepoxi-12,13-deshidrorosamicina

25

Se disuelven 744 mg de 12,13-desepoxi-12,13-des-

1 hidrorosamicina en 10 ml de piridina y se añaden 400 mg
de anhídrido de ácido acético. Se agita a la temperatura
ambiente durante 20 horas, luego se evapora el disolvente
bajo presión reducida y se tritura el residuo con hidróxi-
5 do de amonio. Se recogen los sólidos en acetato de etilo,
se lava con bicarbonato de sodio acuoso y se seca sobre
sulfato de sodio. Se concentra la solución para dejar un
residuo del compuesto deseado. Punto de fusión: 105-107°C.

De una manera similar, sustituyendo el anhídrido
10 de ácido acético por otros agentes acilantes, tales como
anhídrido de ácido propiónico, cloruro de benzoílo y simi-
lares en el método antedicho, se obtienen los correspondien-
tes diésteres tales como el 3,2'-dipropionato, el 3,2'-di-
benzoato y similares.

15 Ejemplo 9

3-acetato de 12,13-deseoxi-12,13-deshidrorosamicina.

Se agita una solución de 720 mg del 3,2'-diace-
tato del Ejemplo 8 en una mezcla de 10 ml de metanol y 4
ml de agua a la temperatura ambiente durante 5 horas. Se
20 reemplaza el disolvente por acetato de etilo, se lava con
agua, se seca y se concentra para dejar un residuo del
compuesto deseado, punto de fusión 95-98°C, $[\alpha]_D^{25} -4^\circ$
(etanol).

Ejemplo 10

25 3,2'-dipropionato de 12,13-deseoxi-12,13-deshidrorosamici-
na.

1 Se prepara el compuesto de este ejemplo sometien-
do a 10 g de 12,13-desepoxi-12,13-deshidrorosamicina a la
acción de 10 ml de anhídrido de ácido propiónico y 50 mg
de dimetilamino-piridina en 30 ml de piridina durante cua-
5 tro días a la temperatura ambiente (25°C). Se precipita
el producto en 300 ml de carbonato de sodio al 2,5%. Se
agita la suspensión durante 15 minutos, se filtra, se la-
va el precipitado con agua y se seca a 50°C en vacío.

Rendimiento: 10,1 g.

10 Se disuelven 4 g del producto de este ejemplo en
cloroformo y se hace pasar la solución a través de 50 g
de gel de sílice recogiendo fracciones de 60 ml. Se combi-
nan las fracciones 8 a 16 y se concentran para dejar un re-
siduo, para obtener una muestra purificada del producto
15 de este ejemplo.

Rendimiento - 1,5 g $[\alpha]_D^{26} = 12,5$ (c=0,3%, etanol)

$[\text{M} + 1] = 676$ $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} = 283 \text{ nm}$ ($\epsilon = 22.300$)

20

Ejemplo 11

Sal de laurilsulfato de 12,13-desepoxi-12,13-deshidrorosa-
micina.

Se disuelven 50 mg de 12,13-desepoxi-12,13-deshi-
drorosamicina en 0,5 ml de acetona y se disuelven 25,5 mg
25 de laurilsulfato de sodio en 5,0 ml de agua. Se añaden a la

- 1 solución 0,01 ml de ácido acético y se agita bajo una atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 45 minutos para permitir que se evapore la acetona. Se refrigera el residuo oleoso durante la noche y luego se separa por decantación el agua. Se tritura el residuo oleoso con hexano y se refrigera durante 2 horas. Se separa por decantación el hexano y se tritura con etanol seguido por decantación del disolvente. Se seca el producto resultante a aproximadamente 40°C en vacío para obtener el compuesto de este ejemplo.
- 5 Rendimiento, 60 mg, punto de fusión 129-132°C, $[\alpha]_D^{26} = 15,4^\circ$ (c = 0,3%, etanol).
- 10 $\lambda_{\text{MeOH}}^{283 \text{ nm}}$ ($\epsilon = 21.000$). De una manera análoga, sustituyendo el laurilsulfato de sodio por una cantidad equivalente de otros alcoholisulfatos de sodio tales como tetradecilsulfato de sodio, hexadecilsulfato de sodio, octadecilsulfato de sodio, y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, se pueden preparar los siguientes compuestos:
- 15 Sal de tetradecilsulfato de 12,13-deseoxi-12,13-deshidrorosamicina; sal de hexadecilsulfato de 12,13-deseoxi-12,13-deshidrorosamicina y sal de octadecilsulfato de 12,13-deseoxi-12,13-deshidrorosamicina.
- 20 De una manera similar, sustituyendo por una cantidad equivalente de los siguientes compuestos o ésteres de los mismos, y sustituyendo por una cantidad equivalente de las sales de alcoholisulfato de sodio antes mencionadas,
- 25

1 y sometiénolas al procedimiento del Ejemplo 11, se pueden
preparar las siguientes sales de alcohilsulfato análogas:
de 10,11-dihidroxi-10,11-dihidrorosamicina, de 10,11-dihid-
drorosamicina, de 12,13-deseoxi-10,11-dihidrorosamicina,
5 de 20,20-dihidrorosamicina, de 2,3-deshidro-3-desoxirosami-
cina y de 2,3; 12,13-bis-deshidro-3-desoxi-12,13-deseoxi-
rosamicina.

Ejemplo 12

3-propionato de 12,13-deseoxi-12,13-deshidrorosamicina.

10 Se disuelven 7,4 g de 3,2'-dipropionato de 12,13-
-deseoxi-12,13-deshidrorosamicina (preparado tal como se
describe en el Ejemplo 10) en 150 ml de metanol al 80% en
agua. Se deja reposar la mezcla de reacción a la temperatu-
ra ambiente (25°C) durante tres días. Se concentra la mez-
15 cla de reacción hasta alrededor de 40 ml y se precipita en
400 ml de bicarbonato de sodio al 5%. Se filtra la suspen-
sión, se lava con escasa cantidad de agua y se seca el pre-
cipitado a 50°C en vacío. Se disuelve el producto en cloro-
formo y se cromatografía sobre 600 g de gel de sílice, se
20 eluye con cloroformo recogiendo los primeros 3,0 litros de
cloroformo, y luego cambiando a 4% de metanol en cloroformo.
Se combinan las fracciones 168 hasta 320 y se concentran pa-
ra dejar un residuo con el fin de obtener de este modo el
compuesto de este ejemplo. Rendimiento 3,0 g $[\alpha]_D^{26} =$
25 $-8,4$ (c = 0,3%, etanol) (M + 1) $^{\dagger} = 622$.

1

Ejemplo 1312,13-desepoxi-12,13-deshidrorosamicina

Se disuelven 50 g de rosamicina en 300 ml de ácido sulfúrico 1 N bajo argón. Se añaden 51,5 g de cloruro crómico hexahidratado en 80 ml de agua y 20 ml de ácido sulfúrico que ha sido hecho gotear a través de una columna de 100 g de zinc amalgamado para formar de este modo una cantidad equivalente de iones cromosos (véase Inorganic Synthesis volumen 3, páginas 148-150). En este punto el pH de esta solución deberá ser de alrededor de 0,8 a 1,2. Se deja reposar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente (25°C) durante la noche (18 horas) bajo argón. Se extrae la mezcla de reacción con 500 ml de éter etílico. Se ajusta la mezcla de reacción a pH 8 con hidróxido de sodio 8N. Se extrae la mezcla de reacción con 2,0 litros de éter etílico y se filtra el extracto. Se lava el extracto con agua y se concentra el extracto para formar un residuo. Se disuelve el residuo en etanol:agua (1:2) y se licuifica. Rendimiento 44,7 g (89,4%) $[\alpha]_D^{26,5} = -29,3$
 (c = 3% CHCl₃) $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 283 nm ($\epsilon = 20.420$)

Se pueden preparar análogamente otros compuestos, tales como, por ejemplo, los compuestos de la tabla I, especialmente 12,13,desepoxi-12,13-deshidrorosamicin-20-oxima, p. de f. 165-167°, $[\alpha]_D^{38} = -38$ (etanol).

2,3;12,13-bisdehidro-3-desoxi-12,13-desepoxirosamicina p.

25

- 1 de f. 98°-103°C $[\alpha]_D^{26} = 21,9$ (0,3%, etanol).
 12,13-deseoxi-12,13-dehidrorosamicin-20-dimetilacetal
 $[\alpha]_D^{26} = 1,3$ (c = 0,3%, etanol).
 9,9-dihidro-12,13-deseoxi-12,13-deshidrorosamicin-20-dime-
 5 til-acetal: $[\alpha]_D^{26} = +2,0$ (c = 0,3%, etanol).
 9,9-dihidro-12,13-deseoxi-12,13-deshidrorosamicina $[\alpha]_D^{26}$
 = -3,2° (c = 0,3%, etanol).

Los compuestos de este invento son agentes anti-
 bacterianos. Difieren más o menos de la rosamicina con res-
 10 pecto a la potencia, el espectro de actividad y el modo de
 administración para el que son mejor apropiados (especial-
 mente para administración por vía oral, tópica o parente-
 ral).

En general, los compuestos de este invento son más efi-
 15 caces contra organismos gram-positivos. No obstante, tam-
 bién tienen actividad contra especies gram-negativas. Ilus-
 trativos de los organismos contra los que pueden utilizarse
 los compuestos de este invento son cepas de especies tales
 como Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Baci-
 20 llus subtilis, Escherichia coli, Proteus vulgaris, Pseudo-
monas aeruginosa, Diplococcus pneumoniae, Proteus mirabilis,
Proteus morgani y similares.

Se indican seguidamente ejemplos dirigidos a al-
 gunas de las formas de dosificación en que pueden emplearse
 25 los compuestos de este invento, incluyendo sales por adi-

1 ción de ácido farmacéuticamente aceptables, no tóxicas, ésteres farmacéuticamente aceptables no tóxicos, y sales por
5 adición de ácido farmacéuticamente aceptables no tóxicas de dichos ésteres. Las formulaciones, excluyendo las formulaciones tópicas, se disponen para permitir la administración de desde aproximadamente 5 a aproximadamente 50
10 mg de antibiótico (en forma de la base libre) por kilogramo de peso corporal por día. Para administración por vía tópica, las formulaciones se disponen para contener aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2% de agente antibacteriano. Las formulaciones tópicas son aplicadas generalmente a la zona infectada de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 veces por día. Deberá hacerse observar, no obstante, que la magnitud de la dosificación administrada y la
15 potencia de la misma dependen en gran extensión del tipo de infección, de su gravedad y de las características individuales de la especie animal que está siendo tratada. Los compuestos de este invento son especialmente bien apropiados para tratar animales de sangre caliente, pero también pueden ser utilizados para finalidades in vitro, tales como en calidad de desinfectantes para artículos de vidrio de laboratorio, equipos dentales y médicos.

Formulación 1

| | | |
|---|--|-----------------|
| 1 | <u>Cápsula</u> | |
| | 12,13-deseoxi-12,13-deshidrorosamicina | 250,00 mg |
| | Lactosa | 248,75 mg |
| | Estearato de magnesio | 1,25 mg |
| 5 | | <hr/> 500,00 mg |

Método:

1. Se mezclan el agente antibacteriano y la lactosa;
2. Se añade el estearato de magnesio y se mezcla;
- 10 3. Se llena la cápsula.

Formulación 2

Suspensión oral (para dar una dosis de 125 mg/5 ml).

| | | |
|----|---|----------------------|
| 15 | 2'-benzoato de 12,13-deseoxi-12,13-deshidrorosamicina | 25,00 g |
| | Silicato de magnesio y aluminio | 9,5 g |
| | Carboximetilcelulosa sódica, U.S.P. | 2,5 g |
| | Citrato de sodio, U.S.P. | 25,0 g |
| | Sabor | c.s. |
| | Color | c.s. |
| 20 | Metilparaben, U.S.P. | 0,9 g |
| | Propilparaben, U.S.P. | 0,2 g |
| | Polysorbate 80, U.S.P. | 1,0 g |
| | Solución de sorbita, U.S.P. | 500,0 g |
| 25 | Agua | c.s. para 1.000,0 ml |

1 Método:

1. Se calientan 200 ml de agua a ebullición, y se disuelven en la mitad de los parabens. Se enfría a aproximadamente 70°C, luego se mezcla en el Polysorbate 80. Se rocía en el silicato, agitando hasta que resulta una suspensión suave y uniforme.

2. Se calientan 200 ml más de agua a ebullición y se disuelve en ella el resto de los parabens. Se dispersa la carboximetilcelulosa en éste hasta que resulta un gel suave. Se mezcla en la solución de sorbita. Luego se disuelve el citrato de sodio.

3. Se añade el producto de la etapa 2 al de la etapa 1, con lentitud, agitando constantemente. Se enfría la mezcla a 25°C. Se añade el agente antibacteriano, tartrato, sabor y color, y se mezcla a fondo. Se añade agua hasta un volumen total de 1.000 ml.

Formulación 3Crema tópica:

| | | |
|----|---|----------|
| | 2'-propionato de 12,13-desepoxi-12,13-deshidro-rosamicina | 10 g |
| 20 | Acido esteárico | 200 g |
| | Monoestearato de sorbitán | 104 g |
| | Monooleato de sorbitán | 20 g |
| | Monolaurato de polioxietilensorbitán | 56 g |
| | Agua c.s. para | 1.000 ml |

1 Método:

1. Se calientan el ácido esteárico, el monoestearato de sorbitán, el monooleato de sorbitán, y el monolaurato de polioxietilensorbitán a 65°C.

5 2. Se calienta aproximadamente 90% del agua a 70°C.

3. Se añade el agua a la etapa 1 y se mezcla para formar la base para crema.

4. Se suspende el agente antibacteriano con aproximadamente 10% del agua y se hace pasar a través de un molino de coloides.

5. Se añade la suspensión molida a la base fundida y se mezcla. Se deja enfriar.

Formulación 415 Ungüento tópico

| | |
|---|---------|
| 2'-estearato de 12,13-desepoxi-12,13-deshidrorosamicina | 10 g |
| Petrolato | 990 g |
| | <hr/> |
| | 1.000 g |

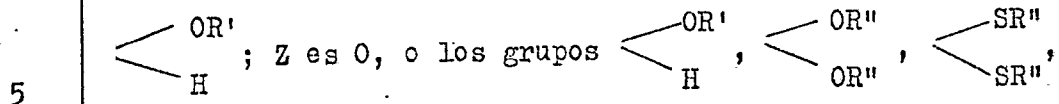
20 Método:

1. Se funde el petrolato.

2. Se suspende el agente antibacteriano con aproximadamente 10% del petrolato y se hace pasar a través de un molino de coloides.

25 3. Se mezcla la suspensión molida con el resto del petrolato fundido. Se deja enfriar.

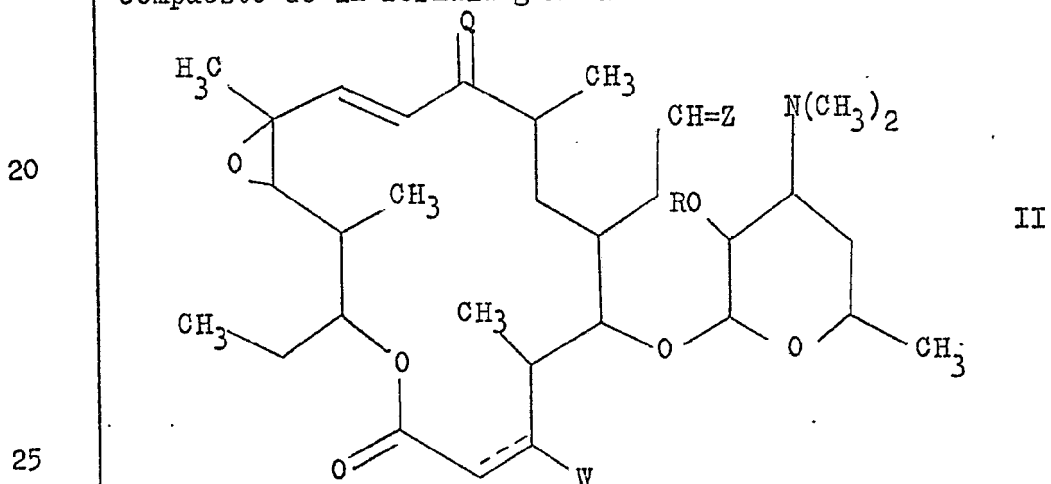
1 y de las sales por adición de ácido farmacéuticamente acep-
 tables no tóxicas de los mismos, en que la línea de puntos
 representa un enlace doble facultativo; Q es O, o bien



NOR' o NOR''; R y R' son hidrógeno o hidrocarburo-carbonilo
 que tiene 2 a 18 átomos de carbono, R'' es hidrógeno o al-
 cohilo que tiene 1 a 5 átomos de carbono; W es OR' o hidró-
 geno, siendo R' tal como antes se ha definido, con la con-
 10 dición de que cuando las posiciones 2 y 3 están conectadas
 por un enlace doble, W es hidrógeno, con la condición adi-
 cional de que cuando en un compuesto los átomos de carbono
 de las posiciones 2 y 3 están conectados por un enlace sim-
 ple, Q es O, W es OR', R y R' son como se definen arriba,

15 entonces Z no es $\begin{matrix} < & \text{OR}' \\ & \text{H} \end{matrix}$, caracterizado porque se reduce un

compuesto de la fórmula general II



1 o una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable
 no tóxica del mismo, en que la línea de puntos, representa
 un enlace doble facultativo; Q es O, o bien $\begin{matrix} & \text{OR}' \\ & / \\ & \text{H} \end{matrix}$; Z es
 5 O, o el grupo $\begin{matrix} & \text{OR}' \\ & / \\ & \text{H} \end{matrix}$, $\begin{matrix} & \text{OR}'' \\ & / \\ & \text{OR}'' \end{matrix}$, $\begin{matrix} & \text{SR}'' \\ & / \\ & \text{SR}'' \end{matrix}$, NOR' o NOR'';

R y R' son hidrógeno o hidrocarburo-carbonilo que tiene 2
 a 18 átomos de carbono; R'' es hidrógeno o alcoholilo que tie-
 ne 1 a 5 átomos de carbono; W es OR' o hidrógeno, siendo
 R' tal como antes se ha definido, con la condición de que
 10 cuando las posiciones 2 y 3 están conectadas por un enla-
 ce doble, W es hidrógeno y con la condición adicional de
 que cuando en un compuesto los átomos de carbono de las
 posiciones 2 y 3 están conectados por un enlace simple,
 Q es O, W es OR', R y R' son como se definen arriba, en-
 15 tonces Z no es $\begin{matrix} & \text{OR} \\ & / \\ & \text{H} \end{matrix}$; y, si se desea, se aísla el com-
 puesto así obtenido en forma libre o en forma de su sal o
 éster.

20 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
 caracterizado porque el compuesto de fórmula II se reduce
 por medio de un bromuro de metal alcalino, un yoduro de
 metal alcalino, ácido yodhídrico, iones cromosos, trial-
 cóxidos de fósforo, trialcoholfosfinas, trifenilfosfinas o
 hexalcoholfosfoimidatos.

25 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª,

1 caracterizado porque la reducción se lleva a cabo por medio de bromuro de metal alcalino o yoduro de metal alcalino en un ácido orgánico o en hidrocarburos aromáticos que contienen ácido yodhídrico concentrado.

5 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque se utiliza yoduro de potasio en ácido acético a reflujo.

10 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo por medio de iones cromosos en una solución en ácido mineral, preferiblemente diluida, bajo una atmósfera inerte.

15 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 5ª, caracterizado porque los iones cromosos están presentes en el margen de desde 2,0 a 2,2 moles por mol de compuesto de partida.

7ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 5ª ó 6ª, caracterizado porque el pH de la mezcla de reacción está entre 0,8 y 2.

20 8ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 5ª a 7ª, caracterizado porque se reduce rosamicina a 25°C en ácido sulfúrico 1 N bajo argón con iones cromosos derivados de cloruro cromoso, siendo de 2,2 a 1 la proporción molar de cloruro cromoso a rosamicina.

25 9ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 8ª, caracterizado porque se utiliza

1 un compuesto II en el que W es hidrógeno y las posiciones
2 y 3 están conectadas por un doble enlace.

5 10ª.- Procedimiento según la reivindicación 9ª,
caracterizado porque se utiliza un compuesto II en el que
Q y Z son oxígeno.

10 11ª.- Procedimiento según una cualquiera de las
reivindicaciones 1ª a 8ª, caracterizado porque se utiliza
un compuesto II en el que W es OR', siendo R' como se ha
definido antes, y las posiciones 2 y 3 están conectadas por
un enlace simple.

12ª.- Procedimiento según la reivindicación 11ª,
caracterizado porque se utiliza un compuesto II en el que

Q es $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{OR}' \end{matrix}$, siendo R' como se ha definido antes.

15 13ª.- Procedimiento según la reivindicación 11ª,
caracterizado porque se utiliza un compuesto II en el que
Q es O.

14ª.- Procedimiento según la reivindicación 13ª,
caracterizado porque se utiliza un compuesto II en el que

20 Z es $\begin{matrix} \text{OCH}_3 \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$ o NOH.

15ª.- Procedimiento según la reivindicación 13ª,
caracterizado porque se utiliza un compuesto II en el que
Z es O.

25 16ª.- Procedimiento según una cualquiera de las

1 reivindicaciones 1ª a 15ª, caracterizado porque se aísla la forma trans del producto.

17ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de macrolida.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y tres hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

31. MAY 1977

Alberto de Eizaburu
Por Poder,

