



ESPAÑA

4-087-1977
CONCEDIDA

NUMERO	49257
FECHA DE PRESENTACION	

10 A1

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES: 61 NUMERO 26089/75 46229/75	62 FECHA 25-6-75 7-11-75	63 PAIS Inglaterra. N
--	--------------------------------	-----------------------------

67 FECHA DE PUBLICIDAD	68 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	69 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCESO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 16-ETERES DE DERIVADOS DEL ACIDO FUSIDICO".

71 SOLICITANTE (S)
LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S
(LØVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONSARTIESELSKAB).

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
IK-2750 BALLERUP (Dinamarca).

72 INVENTOR (ES)
1.- D. Wolf von Daehne, aleman.
2.- D. Poul Rødbros Rasmussen, danes.

73 TITULAR (ES)

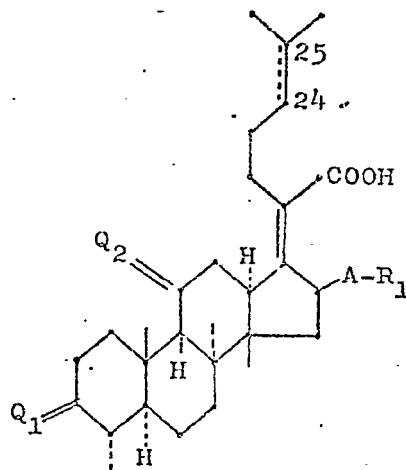
74 REPRESENTANTE
D. Francisco GARCIA CABRERIZO.

**POOR
QUALITY**

"PROCESO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 16-MIEMBROS DE DERIVADOS DEL ACIDO FUSIDICO".

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de una nueva serie de derivados del ácido fusídico, sus sales y sus ésteres fácilmente hidrolizables, y para la preparación de composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos citados. Los nuevos compuestos tienen la fórmula general:

10.



15.

en la que Q_1 y Q_2 significan el grupo $\begin{matrix} H \\ \diagdown \\ HO \end{matrix}$ u oxígeno, A representa oxígeno o azufre o un radical sulfinilo, y R_1 significa un radical alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, los isómeros conocidos de pentilo, hexilo, heptilo y octilo, siendo sustituidos opcionalmente tales radicales alifáticos con átomos de halogeno o grupos hidroxilo, alquiloxi, aralquiloxi, ariloxi, alcaniloxi, aralcaniloxi, ariloxi, sulfhidrilo, alquiltio, aralquiltio, ariltio, alcaniltio, ariltio, azido, nitro, ciano, tioaciano, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, alcanilamino, y arilamino; R_1 puede ser también un

20.

25.

30.

- radical alqueno o alquino que tenga de 2 a 6 átomos de carbono, tal como alilo, crotilo o propargilo, un radical cicloalquilo que tenga de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo alicíclico, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o el mono- o dihalo-alquilo inferior, análogos alcoxi o hidroxil sustituidos inferiores, un radical aralquilo, heterociclicilalquilo o arilo, tal como bencilo, feniletilo, fenilo o furfurilo, siendo sustituidos opcionalmente estos radicales con radicales halógeno, nitro, alquilo, hidroxil o alcoxi inferiores;
5. 10.

- R_1 puede ser también un radical heterocíclico que tenga 5 ó 6 átomos por anillo y conteniendo átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno, tal como 2- ó 3-pirrolilo, 2- ó 3-furilo, 2- ó 3-tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, 2- ó 3-pirazolilo, imidazolilo, por ejemplo 1-metil-2-imidazolilo, triazolilo, por ejemplo 5-metil-1,2,4-triazol-3-ilo, tetrazolilo, por ejemplo 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, tiazolilo, tiadiazolilo por ejemplo 5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-ilo.
- 15.

- En la fórmula I la línea de puntos entre C-24 y C-25 indica que los átomos de carbono en cuestión están conectados con un enlace bien sea doble o bien sencillo.
- 20.

Siempre que no se indique lo contrario, el termino alquilo inferior en los radicales mencionados más arriba significa un radical alquilo de C_1 a C_4 .

- Son de un interés particular los compuestos en los que Q_1 y Q_2 son un grupo $\begin{matrix} H \\ \diagdown \\ HO \end{matrix}$, o bien uno de Q_1 o Q_2 es oxígeno, A representa oxígeno o azufre o un radical sulfinilo, y R_1 representa un grupo alquilo recto o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con átomos de halógeno, grupos hidroxil, o un grupo azido, y el enlace en-
25. 30.

tre C-24 y C-25 es un enlace doble o bien un enlace sencillo.

Son de calidad especial entre los grupos de compuestos que acaban de ser mencionados aquéllos en los que R₁ es etilo o isopropilo, opcionalmente sustituido con flúor.

5. Los compuestos de la invención pueden ser usados como tales o en forma de sales o ésteres fácilmente hidrolizables. 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-
10. térreos, por ejemplo las sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, así como las sales con amoniaco o las aminas no tóxicas apropiadas, tales como las aminas de alquilo inferior, por ejemplo trietilamina, alquilaminas de hidroxil inferior, por ejemplo 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etil)-amina o
15. tri-(2-hidroxi-etil)-amina, cicloalquilaminas, por ejemplo diciclohexilamina, o bencilaminas, por ejemplo N,N'-dibencil-etilendiamina, y dibencilamina.

- Para ciertos fines puede usarse también las sales de plata de los compuestos, especialmente para tratamiento
20. local.

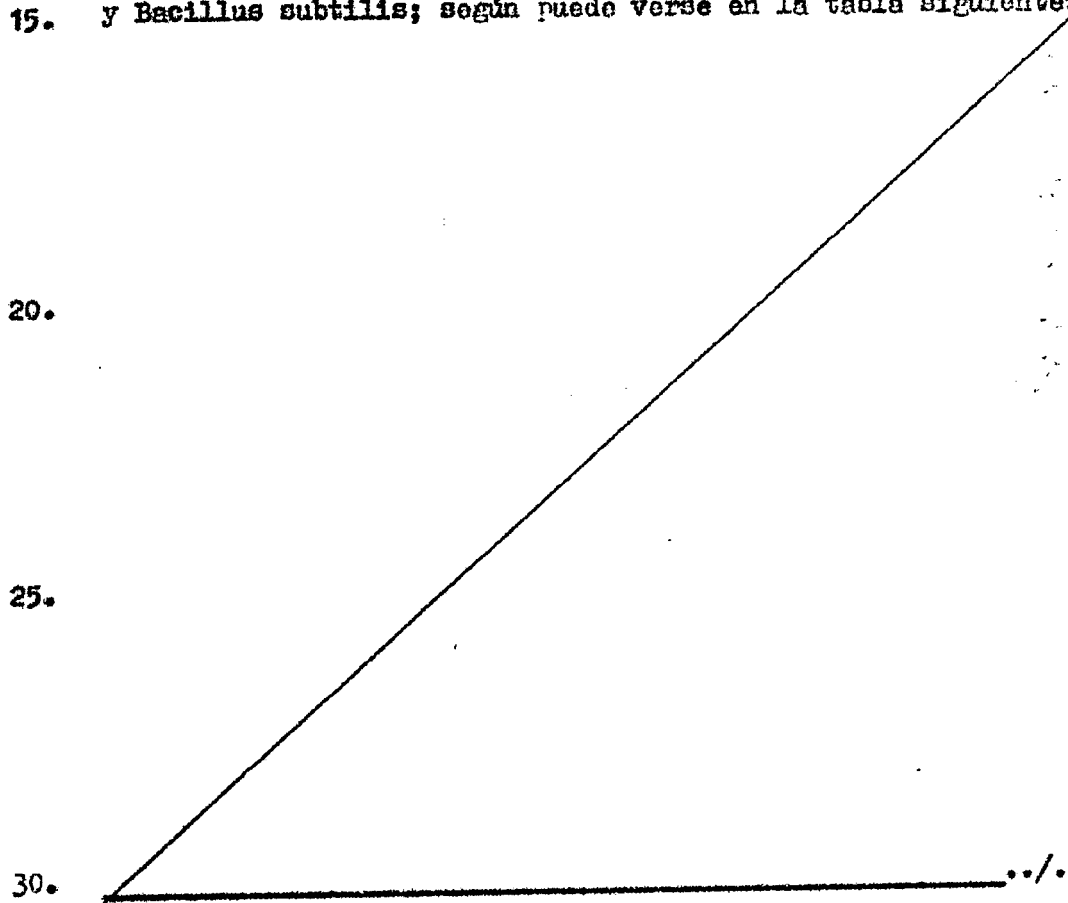
- Los ésteres fácilmente hidrolizables pueden ser -- por ejemplo alcanciloxialquilo, aralcanciloxialquilo, ésteres de aroiloxialquilo, tal como ésteres de acetoximetilo, pivaloiloximetilo, benzoiloximetilo, y los correspondientes
25. derivados de 1'-oxietilo, o ésteres de alcoxi-carboniloxialquilo, tales como ésteres de metoxicarboniloximetilo, etoxi-carboniloximetilo, y los correspondientes derivados de 1'-oxietilo, o ésteres de lactonilo, tales como ésteres de ftalidilo, o ésteres de dialquilaminoalquilo, tales como ésteres de
30. dietilaminoetilo.

Las propiedades antibacterianas del ácido fusídico son bien conocidas, e igualmente que las variaciones experimentadas en su estructura pueden ocasionar una pérdida completa de tal actividad.

5. No obstante, se ha descubierto ahora que los compuestos de la presente invención muestran, tanto in vitro como in vivo, interesantes propiedades antimicrobianas y farmacológicas. De este modo, los compuestos de la invención pueden ser usados en el tratamiento de las infecciones bacterianas en los seres humanos y en los animales. Las investigaciones realizadas in vitro han demostrado por ejemplo que los compuestos son muy potentes contra un determinado número de bacterias, por ejemplo estafilococos, estreptococos, corynebacterias, neisserias, clostridias y especies bacteroides, y *Bacillus subtilis*; según puede verse en la tabla siguiente:

10.

15.



Actividad antibacteriana de los compuestos de fórmula I

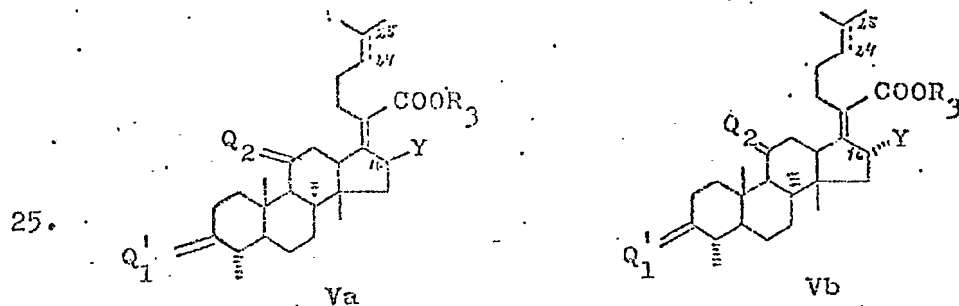
Ejemplo	Sustituyentes				Concentraciones necesarias para la inhibición del 50% ($\mu\text{g/ml}$)							
	Q ₁	Q ₂	A	R	Malace C-24,25	Staph.aureus Leo CC 178B	Strep. pyo- genes Leo MC	Especies Strep. Leo MG2	Bacillus subtilis Leo KA3	Bacteroides fragilis Leo JA2		
1	H, α -OH	H, α -OH	S	CH(CH ₃) ₂	doble	0.032	0.20	1.0	0.02	5.0		
11	H, α -OH	H, α -OH	S	CH(CH ₃) ₂	sencillo	0.016	0.04	0.10	0.008	4.0		
35	H, α -OH	H, α -OH	SO	CH(CH ₃) ₂	doble	0.050	0.20	0.32	0.40	1.3		
42	H, α -OH	H, α -OH	SO	CH(CH ₃) ₂	sencillo	0.040	0.16	0.50	0.16	1.6		
32	H, α -OH	O	S	CH(CH ₃) ₂	doble	0.020	0.20	0.63	0.02	3.2		
33	H, α -OH	O	S	CH(CH ₃) ₂	sencillo	0.040	0.32	0.79	0.05	2.0		
34	O	H, α -OH	S	CH(CH ₃) ₂	doble	0.040	0.40	1.0	0.05	5.0		
46	H, α -OH	H, α -OH	O	CH ₂ CH ₃	doble	0.025	1.0	5.0	0.05	1.0		
75	H, α -OH	O	O	CH ₂ CH ₃	doble	0.020	1.0	3.2	0.05	13		
50	H, α -OH	H, α -OH	O	CH ₂ CH ₂ F	doble	0.020	0.63	2.5	0.05	0.32		
76	H, α -OH	O	O	CH ₂ CH ₂ F	doble	0.025	1.6	4.0	0.032	2.0		
48	H, α -OH	H, α -OH	O	CH ₂ CF ₃	doble	0.016	0.50	1.0	0.02	32		
52	H, α -OH	H, α -OH	O	CH(CH ₂ F) ₂	doble	0.025	0.50	3.2	0.04	0.63		
	Acido fusidico					0.032	0.79	1.6	0.20	1.6		

- orientado en α e en β ; X significa hidrógeno o un catión, tal como Na^+ , K^+ , Ag^+ , un ion amonio o trialkilamónio, Y es un átomo de cloro, bromo o yodo, y R_3 representa un radical alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, -
5. por ejemplo metilo, etilo, terc-butilo, un radical aralquilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo bencilo, p-nitrobencilo, o p-metoxibencilo, un radical alcanoilmetilo o aroilmétilo, por ejemplo acetonilo o fenacilo, un radical alcanoiloxialquilo o aroiloxialquilo, por ejemplo acetoximetilo, pivaloiloxi-
10. metilo o benziloiloximetilo, un radical alquiloiloximetilo o un radical cianometilo.

Se lleva a cabo la reacción en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo en dimetilformamida, y a temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente elevada.

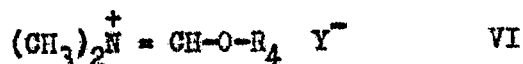
15. La preparación de los compuestos de partida de fórmula II es conocida por la literatura, descrita en nuestra solicitud de patente británica pendiente nº 39891/74, o bien puede ser realizada por métodos análogos.

20. En un segundo paso se convierte los compuestos de fórmula IV en compuestos de las fórmulas generales Va o Vb:



fórmulas en las que Q_1 , Q_2 , R_3 , Y, y la línea de puntos entre C-24 y C-25 tienen los significados definidos más arriba.

Se lleva a cabo la conversión por reacción de un compuesto de fórmula IV con un polihalogenometano, tal como tetraclorometano o tetrabromometano, o una N-halogenoamida, tal como N-clorosuccinimida, en presencia de trifenilfosfina, una trialquilfosfina, un fosfito de triarilo o una triamida hexametilfosfórica, o con una sal amónica de la fórmula general VI:



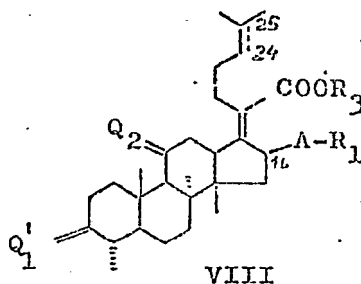
fórmula en la que R_4 representa un radical fenilo, no sustituido o sustituido, un radical feniloxycarbonilo, alquilo, benzilo o acetilo, e Y^- es un ion cloro, bromo o yodo. Se lleva a cabo la reacción en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo éter, tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetonitrilo, y a temperatura ambiente o por debajo de la misma. Los compuestos de las fórmulas Va y Vb pueden ser preparados también por reacción de un compuesto de fórmula IV con un halogenuro fosforoso, por ejemplo pentabromuro fosforoso o tricloruro fosforoso, con cloruro de tionilo, o con un halogenuro de (halogenometilén)-dimetiliminio.

La conversión de los compuestos de la fórmula general IV en compuestos de las fórmulas Va y Vb produce normalmente la inversión de la configuración en el átomo de carbono donde tiene lugar la sustitución (C-16). De este modo, un compuesto de fórmula IV con un grupo hidroxilo orientado en α en C-16 se convierte en un compuesto de fórmula Va, y un compuesto de fórmula IV, en el que el grupo hidroxilo en C-16 tiene orientación β , se convierte en un compuesto de fórmula Vb. No obstante, los compuestos de fórmula Va pueden ser transformados en los compuestos más estables de fórmula Vb por reacción con un halogenuro inorgánico u orgánico, por ejemplo bromuro de litio, bromuro de tetrabutilamonio, bromuro sódico,

5. yoduro potásico o yoduro sódico, en un disolvente orgánico -- apropiado, preferiblemente dimetilformamida, acetonitrilo o acetona, a temperatura ambiente o a temperatura ligeramente elevada. Cuando reacciona un compuesto de fórmula IV, en la que el grupo hidroxilo en C-16 está orientado en \wedge , en dimetilformamida con un exceso de un compuesto de fórmula VI, por ejemplo bromuro de fenil N,N-dimetilformimidato, el compuesto formado originalmente de fórmula Va se convierte en un compuesto de fórmula Vb durante la reacción.

10. Los productos intermedios de fórmula Va y Vb son -- compuestos nuevos e interesantes que forman parte también de esta invención.

15. En un paso siguiente se hace reaccionar a los compuestos de fórmula Vb con compuestos de la fórmula general -- VII para formar, con inversión de configuración en C-16, compuestos de la fórmula general VIII:



25. fórmulas en las que Q'_1 , Q_2 , R_1 , R_3 , y la línea de puntos entre C-24 y C-25 tienen el significado definido más arriba, y A significa oxígeno o azufre. Si A representa oxígeno en las fórmulas VII y VIII, puede usarse preferentemente como disolventes los compuestos de reacción de la fórmula VII, y se lleva a cabo la reacción en presencia de una sal de plata o mercurio, por ejemplo carbonato de plata, trifluoroacetato de --

30.

plata o acetato mercurico, o una base, por ejemplo carbonato de potasio, bicarbonato sódico o alcoholato sódico, y a temperatura ambiente o a temperatura ligeramente elevada. Si A significa azufre en las fórmulas VII y VIII, se lleva a cabo la --

5. reacción en un disolvente orgánico inerte, preferentemente -- etanol o dimetilformamida, en presencia de una base por ejemplo hidróxido potásico o hidruro sódico, y a temperatura ambiente o inferior a la misma o bien a una temperatura ligeramente -- elevada.

10. En una fase final se puede convertir los compuestos de fórmula VIII en los compuestos de fórmula I por hidrólisis, por ejemplo en metanol acuoso o etanol y en presencia de una base, tal como hidróxido o carbonato de sodio o potasio.

Los compuestos de fórmula VIII en la que Q_1 y Q_2 --

15. significan el grupo $\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{HO} \end{array}$ u O y R_3 representa un radical. Éstos fácilmente hidrolizables son, sin conversión adicional, -- compuestos de la invención.

Los compuestos de fórmula VIII en la que Q_1 y Q_2 --

20. significan el grupo $\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{HO} \end{array}$ u oxígeno, y R_3 representa un radical bencilo sin sustituir o sustituido, un radical cianometilo, alcancilmetilo o arcilmetilo, pueden convertirse también en compuestos de fórmula I por reducción. En caso de que R_3 -- signifique un radical bencilo o cianometilo, se prefiere la -- hidrogenación catalítica, mientras que si R_3 significa un radical acetoniilo o fenacilo, puede usarse una reducción con --

25. cinc en ácido acético.

Los compuestos de fórmula I, en la que Q_1 representa oxígeno, y Q_2 representa oxígeno o el grupo $\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{HO} \end{array}$, pueden ser preparados también a partir de los compuestos correspondientes de fórmula I en la que Q_1 y Q_2 significan el grupo --

30.

$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{HO} \end{array}$ por métodos de oxidación conocidos por los especialistas en la materia.

- Los compuestos de las fórmulas generales I u VIII, en las que A significa un radical bulfínilo, son preparados -
5. por reacción de los compuestos correspondientes de fórmulas I u VIII, en las que A significa azufre, con un agente oxidante, por ejemplo peróxido de hidrógeno, metaperiodato sódico o ácido crómico. Se lleva a cabo la reacción en un disolvente inerte, por ejemplo agua, ácido acético, etanol o acetona, a temperatura ambiente o inferior a la misma o bien a una temperatura ligeramente elevada.
- 10.

Los ésteres fácilmente hidrolizables de los compuestos de fórmula I pueden ser preparados de una manera conocida por métodos descritos en la literatura.

15. Los compuestos de la invención, en los que hay enlaces sencillos entre C-24 y C-25, pueden ser preparados también a partir de los análogos insaturados correspondientes - por reducción, por ejemplo una hidrogenación catalítica usando por ejemplo paladio sobre carbono como catalizador.

20. Puede prepararse también productos intermedios de fórmula VIII de acuerdo con uno o más de los métodos siguientes:

- (a) Los compuestos de fórmula general VIII, en la que A significa azufre y R_1 es arilo o heterociclilo aromático, pueden -
25. ser preparados por reacción de un compuesto de la fórmula general IV, en la que el grupo hidroxilo en C-16 está orientado en α , con una fosfina, por ejemplo tributilfosfina o trifenilfosfina, y un compuesto de la fórmula general R_1SSR_1 .

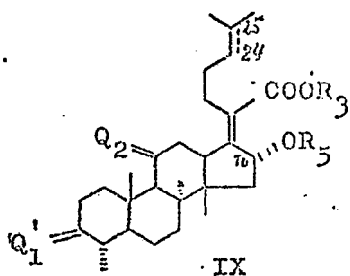
30. Se lleva a cabo la reacción en un disolvente orgánico inerte, preferiblemente dimetilformamida o piridina, y a -

temperatura ambiente o inferior a la misma.

(b) En otra forma de realización del método se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV, en la que el grupo hidroxilo - en C-16 está orientado en \swarrow y Q_1 es diferente del grupo $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{HO} \end{array}$

5. con un derivado reactivo de un ácido alquilsulfónico o arilsulfónico, por ejemplo un cloruro ácido o un anhídrido ácido, para formar un compuesto de la fórmula general IX:

10.



15. en la que Q_2 , R_3 y la línea de puntos entre C-24 y C-25 son - tal como han sido definidos más arriba para los compuestos de fórmula IV, Q_1 significa oxígeno o el grupo $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{R}_2\text{O} \end{array}$, siendo - R_2 un radical alcanoilo, aralcanoilo o arilo, y R_5 representa un radical alquilsulfonilo o arilsulfonilo, en particular un grupo metanosulfonilo o p-toluenosulfonilo.
- 20.

En un paso siguiente se hace reaccionar un compuesto de fórmula IX con un compuesto de la fórmula general VII - para formar un compuesto de la fórmula general VIII. Si A representa oxígeno en las fórmulas VII y VIII, los compuestos -

25. de fórmula VII pueden ser usados como disolventes, y la reacción puede ser llevada a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente elevada, en algunos casos en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina. Si A representa azufre en las fórmulas VII y VIII, la reacción puede ser llevada a cabo del mismo modo que ha sido descrito más -
- 30.

arriba para la conversión de los compuestos de fórmula Vb en compuestos de fórmula VIII, en la que A significa azufre.

- (c) Según otra forma de realización los compuestos de la fórmula general VIII, en la que A significa oxígeno, azufre o un radical sulfinilo, y R₁ representa un radical alquilo hidroxisustituido, pueden ser convertidos en compuestos correspondientes en los que R₁ significa un radical alquilo halógenosustituido por métodos descritos más arriba para la conversión de los compuestos de fórmula IV en compuestos de las fórmulas Va o Vb.
- 5.
- 10.

- En un paso siguiente, puede hacerse reaccionar a los derivados alquílicos halógeno-sustituidos de fórmula VIII con un alcohol alifático o aromático, preferiblemente en presencia de una sal de plata o una base, con un mercaptano alifático o aromático, preferiblemente en presencia de una base, con amoníaco o una amina alifática o aromática, o con sales de ácidos alcanóicos inferiores o ácido benzóico, con plata o fluoruro sódico, azidas de metales alcalinos, nitritos, cianuros o tiocianatos, o con sales de ácidos tioalcanóicos inferiores o ácido tiobenzóico, para formar compuestos de fórmula VIII en la que R₁ significa un radical alquilo sustituido por ejemplo por un átomo de flúor, un radical alquiloxi, aralquiloxi, ariloxi, alquiltio, aralquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, azido, nitro, ciano, tiociano, alcanoiloxi, aralcanoiloxi, aroiloxi, alcanoiltilio o aroiltilio.
- 15.
- 20.
- 25.

(d) Los compuestos insaturados en C-24,25 pueden ser hidrogenados ventajosamente en algunos casos para obtener los productos intermedios saturados correspondientes de fórmula VIII.

- Los compuestos de fórmula VIII pueden ser convertidos en los compuestos de la invención como ya se ha descrito
- 30.

más arriba.

Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar unas composiciones farmacéuticas que son útiles en el tratamiento de las enfermedades infecciosas en la práctica

5. humana y veterinaria.

Teniendo a la vista este objeto, las composiciones de la invención contienen como componente activo al menos un miembro seleccionado del grupo consistente en compuestos de la fórmula I, las sales de los mismos con bases no-tóxicas, farmacéuticamente aceptables, y ésteres fácilmente hidrolizables junto con transportadores y/o diluyentes farmacéuticos sólidos o líquidos.

En dichas composiciones, la proporción entre el material terapéuticamente activo y la sustancia transportadora puede variar entre el 1 y 95% en peso. Las composiciones pueden ser transformadas en varias formas farmacéuticas de presentación, tales como granulados, tabletas, píldoras, grageas, supositorios, cápsulas, tabletas de liberación prolongada, suspensiones, medicinas inyectables, o en lo que respecta a las mezclas, las mismas pueden ser llenadas en botellas o tubos o envases similares. Puede usarse transportadores y/o diluyentes orgánicos o inorgánicos, sólidos o líquidos, apropiados para administración oral, enteral, parenteral o tópica con el fin de formar las composiciones que contienen los presentes compuestos. Son apropiados el agua, la gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites y grasas vegetales y animales, alcohol bencílico, goma, glicol polialquilénico, vaselina, manteca de cacao, lanolina, u otros transportadores conocidos para los medicamentos, a la vez que puede usarse como agentes auxiliares agentes estabilizantes, agentes

humectantes y emulsionantes, sales para variar la presión osmótica o tampones para fijar un valor de pH apropiado de la -- composición.

Igualmente, la composición puede contener otros componentes farmacéuticamente activos que puedan ser administrados de forma apropiada junto con los compuestos de la invención en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, tales como otros antibióticos apropiados, en particular antibióticos que mejoren la actividad y/o impidan el desarrollo de resistencia.

5. Tales antibióticos incluyen las penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, rifamicinas, eritromicina, lincomicina y clindamicina. Otros compuestos que pueden ser combinados ventajosamente con los compuestos de la invención, especialmente en preparaciones tópicas, incluyen por ejemplo los corticosteroides, como la hidrocortisona, triamcinolona o fluocinolona.

10. Para los granulados, tabletas, cápsulas o grageas -- la composición farmacéutica de la invención contiene de forma apropiada de 25 a 98% de la sustancia activa de la invención, y en suspensiones orales la cantidad correspondiente está comprendida de forma apropiada entre el 2 y 25%.

15. Para uso parenteral los compuestos son administrados preferiblemente por infusión intravenosa de una solución acuosa que contiene de 0,1 a 2% del ingrediente activo, o bien el compuesto podría ser administrado por inyección de los compuestos en composiciones farmacéuticas con 1 a 20% de ingredien

20. te activo.

Cuando se administra los compuestos en forma de sales con bases no-tóxicas farmacéuticamente aceptables, las sales preferidas son por ejemplo las sales de sodio fácilmente

25. hidrosolubles o las sales de dietanolamina, pero puede usarse

30.

otras sales farmacéuticamente aceptables y no-tóxicas, por ejemplo sales que sean ligeramente solubles en agua, con el fin de obtener una cadencia de absorción apropiada y determinada.

5. Según se ha indicado más arriba, los compuestos de fórmula I y sus sales pueden ser transformados en formas farmacéuticas de presentación incluyendo las suspensiones, ungüentos y cremas. Una preparación farmacéutica para tratamiento oral puede presentarse también bajo la forma de una suspensión de un compuesto de fórmula I como tal o bajo la forma de una sal escasamente soluble con una base farmacéuticamente aceptable, conteniendo la preparación de 20 a 100 mg. por ml. de vehículo. Una preparación farmacéutica para tratamiento tópico puede presentarse en forma de ungüento o crema conteniendo un compuesto de fórmula I en una cantidad de 0,5 a 10 gr. por 100 gr. de preparación.

20. Otro objeto de la invención reside en la selección de una dosis de los compuestos de la invención, dosis que pueda ser administrada de manera que se consiga la actividad deseada sin efectos secundarios simultáneos. En la terapia sistémica humana, los compuestos y sus sales son administrados convenientemente (a adultos) en unidades de dosificación conteniendo no menos de 50 mg. y hasta 1000 mg., preferiblemente de 200 a 750 mg., calculado como el compuesto de fórmula I.

25. Por el término "unidad de dosificación" quiere indicarse una dosis unitaria, es decir sencilla que sea capaz de ser administrada a un paciente, y que pueda ser manipulada y empaquetada fácilmente permaneciendo como una dosis unitaria físicamente estable comprendiendo bien sea el material activo como tal o bien una mezcla del mismo con diluyentes o
- 30.

transportadores sólidos o líquidos farmacéuticos.

Bajo la forma de una unidad de dosificación, el compuesto puede ser administrado una o más veces al día a intervalos apropiados dependiendo siempre, evidentemente, del estado del paciente, y de acuerdo con la prescripción realizada por el médico.

Así pues, en el tratamiento sistemático una dosis diaria será preferiblemente una cantidad comprendida entre 0,5 y 3 gr. de un compuesto de fórmula I.

10. Por el término "unidad de dosificación" en relación con el uso tópico se quiere indicar una dosis unitaria, es decir sencilla, capaz de ser administrada tópicamente a los pacientes y aplicando por centímetro cuadrado del área infectada de 0,1 mg. a 10 mg. y preferiblemente de 0,2 mg. a 1 mg. del compuesto en cuestión.

15. Si la composición debe ser inyectada, puede preverse una ampolla sellada, un vial o un envase similar conteniendo una solución o dispersión inyectable, acuosa u oleosa y generalmente aceptable del material activo como unidad de dosificación.

20. Las preparaciones parenterales son particularmente útiles en el tratamiento de estados en los que es deseable obtener una rápida respuesta al tratamiento. En la terapia continua de pacientes que sufren enfermedades infecciosas, las tabletas o cápsulas pueden constituir la forma apropiada de preparación farmacéutica debido al prolongado efecto obtenido cuando se administra oralmente la droga, en particular bajo la forma de tabletas de liberación prolongada.

25. En el tratamiento de enfermedades infecciosas, las tabletas pueden contener ventajosamente otros componentes

activos como se ha mencionado anteriormente.

- Otro objeto más de la invención es proporcionar un método de tratamiento de los pacientes que sufren enfermedades infecciosas, método que consiste en administrar a pacientes -
5. adultos de 0,25 gr. a 4 gr. por día, preferiblemente de 0,5 a 3 gr. por día, de un compuesto de fórmula I o una cantidad -- equivalente de una sal tal como se ha definido más arriba de un compuesto de la fórmula I. Preferiblemente, el compuesto -
10. es administrado bajo la forma de las unidades de dosificación antes citadas.

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

Preparación 1

15. Ester de fenacilo del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -bromo-
fusídico.

- A. Ester de fenacilo del ácido 3-O-acetil-16-epideace-
tilfusídico.

- Se disolvió en dimetilformamida (40 ml.) la sal sódica del ácido 3-O-acetil-16-epideacetilfusídico (5,38.; 10 mmol)
20. y bromuro de fenacilo (2,2 gr.; 11 mmol). Después de dejarla en reposo durante 16 horas a temperatura ambiente, la solución fue diluida con 150 ml. de éter, lavada con agua (4 x 50 ml.),
25. secada, y evaporada en vacío para dar 6,2 gr. de éster de fenacilo del ácido 3-O-acetil-16-epideacetilfusídico como una espuma incolora.

- B. Ester de fenacilo del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-
16 α -bromofusídico.

- Se agitó vigorosamente a temperatura ambiente una -
30. suspensión de dimetilformamida (1,1 ml.; 40 mmol) y cloroformo

- mato de fenilo (5,04 ml.; 40 mmol) en 80 ml. de éter de petró-
leo (punto de ebullición < 50°C). Durante una hora se formó --
cloruro de carbofenoxi N,N-dimetilformimidato como cristales
incolores. Este producto inicial perdió dióxido de carbono al
5. ser agitado adicionalmente durante 16 horas para dar cloruro
de fenil N,N-dimetilformimidato cristalino. Este último se --
convirtió a su vez en difenil-acetal de N,N-dimetilformamida
por adición de una solución de fenol (3,76 gr.; 40 mmol) y --
trietilamina (5,56 ml.; 40 mmol) en éter (10 ml.) a la mezcla
10. de reacción agitada. Después de la agitación durante una hora
más, el cloruro de trietilamonio, formado como subproducto, --
fue separado por filtración y lavado con 50 ml. de éter de pe-
tróleo. Cuando se añadió bromuro de acetilo (2,0 ml.; 27 mmol)
con agitación al filtrado combinado y después del lavado, se
15. formó bromuro de fenil N,N-dimetilformimidato como cristales
incolores, que fueron recogidos y lavados con éter de petró-
leo (20 ml.) para retirar las trazas de acetato de fenilo.

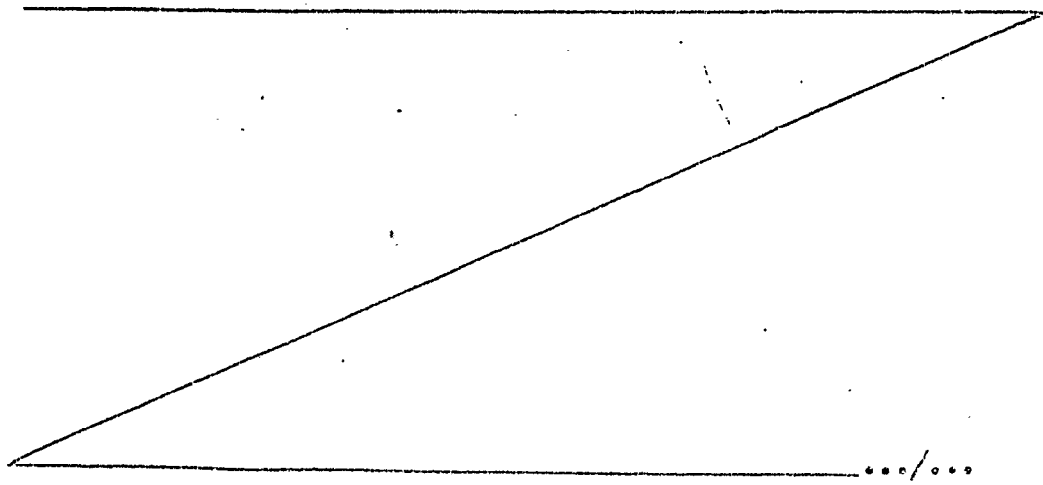
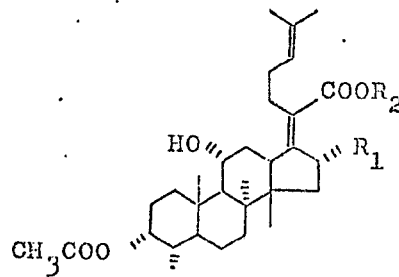
- El bromuro amónico así obtenido (6 gr.; 26 mmol) era
muy higroscópico, y fue añadido inmediatamente a una solución
20. de éter de fenacilo del ácido 3-O-acetil-16-epideacetilfusí-
dico (6,2 gr.; 9,8 mmol) en dimetilformamida (40 ml.). Después
de dejarla en reposo durante 48 horas a temperatura ambiente,
esta solución fue diluida con éter (100 ml.), lavada con hidró-
xido sódico 0,1 N (100 ml.) y agua (3 x 50 ml.), secada, y eva-
25. porada en vacío. La adición de metanol (50 ml.) produjo la --
cristalización del residuo. Los cristales fueron separados --
por filtración, lavados con metanol, y secados para dar 5,2 gr.
de éster de fenacilo del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16- α -bro-
mofusídico con un punto de fusión de 141-142°C.

Esteres del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico.

- A. Siguiendo el procedimiento de preparación 1 A pero sustituyendo los agentes esterificantes mostrados en la Tabla I por el bromuro de fenacilo, se obtuvieron los ésteres del --
5. ácido 3-O-acetil-16-epideacetilfusídico indicados en la Tabla I.
- B. Sustituyendo los ésteres del ácido 3-O-acetil-16-epideacetilfusídico indicados en la Tabla I por el éster de --
10. fenacilo del ácido 3-O-acetil-16-epideacetilfusídico en el -- procedimiento de preparación I B, se obtuvieron los ésteres -- del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico mostrado en la Tabla I.

Tabla I:

15.
20.
25.
30.



Preparación	Agente esterificante	Compuestos resultantes		
		R ₁	R ₂	Punto de fusión (°C)
5.	2 A	OH	CH ₂ OCOCH ₃	Amorfo
	2 B	Br	CH ₂ OCOCH ₃	102-105
	3 A	OH	CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	Amorfo
	3 B	Br	CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	Amorfo
10.	4 A	OH	CH ₂ OCOC ₆ H ₅	Amorfo
	4 B	Br	CH ₂ OCOC ₆ H ₅	93-94
	5 A	OH	CH ₂ CN	Amorfo
	5 B	Br	CH ₂ CN	122-123
15.	6 A	OH	CH ₂ C ₆ H ₅	108-109
	6 B	Br	CH ₂ C ₆ H ₅	128-129
	7 A	OH	CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃	Amorfo
	7 B	Br	CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃	Amorfo
20.	8 A	OH	CH ₂ OCH ₃	Amorfo
	8 B	Br	CH ₂ OCH ₃	Amorfo

Preparación 9

Ester p-nitrobenzílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16α-bromofusídico.

Se disolvió la sal sódica del ácido 3-O-acetil-16-epideacetilfusídico (21,5 gr.; 40 mmol) y bromuro de p-nitrobenzilo (9,5 gr.; 44 mmol) en dimetilformamida (200 ml.). Esta solución fue dejada en reposo a temperatura ambiente durante 16 horas, período durante el cual se formó el éster p-nitrobenzílico del ácido 3-O-acetil-16-epideacetilfusídico. Se añadió entonces bromuro de fenil N,N-dimetilformimidato (36 gr.;

- véase la preparación 13 para la preparación de este reactivo), y la solución de color roja-naranja resultante fue mantenida a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió metanol (700 ml.) y agua (280 ml.) con agitación para precipitar un
5. producto cristalino. Los cristales fueron separados por filtración, lavados con metanol: agua 3:1, y secados para dar - 26,1 gr. del éster p-nitrobenzílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico, con un punto de fusión de 151-157°C. La recristalización a partir de metanol:agua dio el
10. compuesto analíticamente puro con un punto de fusión de 157-159°C.

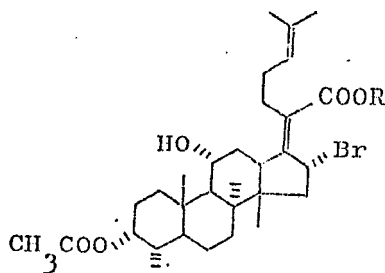
Preparaciones 10-12

Esteres del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico.

- Siguiendo el procedimiento de preparación 9 pero -
15. sustituyendo los agentes esterificantes indicados en la Tabla II por el bromuro de p-nitrobenzilo, se obtuvieron los - ésteres del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico mostrados en la Tabla II.

Tabla II:

20.



25.

30.

.../...

Preparación	Agente esterificante	Compuesto resultantes	
		R	Punto de fusión (°C)
5. 10	Bromuro de p-bencil-fenacilo	$\text{CH}_2\text{COC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	127-129
11	Bromuro de p-metoxi-fenacilo	$\text{CH}_2\text{COC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	114-116
12	bromoacetona	CH_2COCH_3	80-81

Preparación 13

10. Ester bencilico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico.

A. Ester bencilico del ácido 3-O-acetil-16-deacetil-fusídico.

A la sal sódica del ácido 16-deacetilfusídico --
 15. (84,7 gr.; 0,17 mol) en dimetilformamida (200 ml.) se añadió bromuro de bencilo (25 ml.; 0,21 mol.). Después de la agitación durante 5 horas a temperatura ambiente, la solución resultante fue enfriada a 0°C, y se añadió piridina (200 ml.; 2,5 mol) y anhídrido acético (170 ml; 1,8 mol). Después de --
 20. dejarla en reposo durante 16 horas a temperatura ambiente, -- la mezcla fue enfriada nuevamente a 0°C, y se añadieron 50 -- ml. de agua con agitación a una cadencia tal que la temperatura permaneciera por debajo de 15°C (se precisó aproximadamente 1 hora para esta adición). Se añadió entonces metanol --
 25. (800 ml.) y agua (400 ml.) para completar la precipitación -- del producto deseado que, después de la agitación durante -- una hora a 10°C, fue separado por filtración, lavado con metanol helado (3 x 20 ml.), y secado para dar 68 gr. de éster bencilico del ácido 3-O-acetil-16-deacetilfusídico como cris--
 30. tales incoloros con un punto de fusión de 154-158°C.

B. Ester benéfico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico.

5. Se agitó éster benéfico (68 gr.; 112 mmol), bromuro sódico (46,2 gr.; 448 mmol), piridina (22 ml.; 276 mmol) - y dimetilformamida (400 ml.) durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se enfriaron a 0°C. Se añadió clorofornato - de fenilo (56,5 ml.; 448 mmol) durante un período de 45 minutos, y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de este período, el producto de reac-
10. ción fue precipitado por adición de metanol (400 ml.) y agua (300 ml.) como cristales incoloros, que fueron separados por filtración, lavados con metanol:agua (2 x 60 ml. de una mezcla al 2:1) y éter de petróleo (3 x 30 ml), y se secaron para dar
15. 62,9 gr. de éster benéfico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico con un punto de fusión de 124-126°C.

Preparaciones 14-15

Esteres del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico.

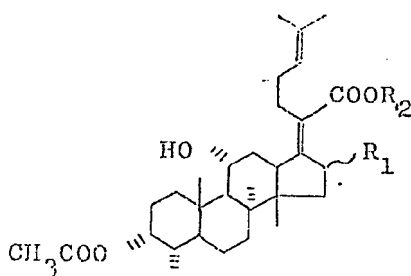
- A. Siguiendo el procedimiento de preparación 13 A pero sustituyendo el bromuro de fenacilo o bromuro de p-nitrobencilo por el bromuro de bencilo, se obtuvieron los ésteres del ácido 3-O-acetil-16-deacetilfusídico indicados en la Tabla III.
20. B. Sustituyendo los ésteres del ácido 3-O-acetil-16-deacetilfusídico mostrados en la Tabla III por el éster benéfico del ácido 3-O-acetil-16-deacetilfusídico en el procedimiento de preparación 13 B, se obtuvieron los ésteres del -
25. ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico indicados en la Tabla III.

Tabla III:

30.

.
. -/ . .

5.



10.

Preparación	Compuestos resultantes		
	R ₁	R ₂	Punto de fusión (°C)
14 A	β -OH	CH ₂ COC ₆ H ₅	149-151
14 B	α -Br	CH ₂ COC ₆ H ₅	141-142
15 A	β -OH	CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂ (p)	141-143
15 B	α -Br	CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂ (p)	157-159

15.

Preparación 16

Ester pivaloiloximetílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16α-bromofusídico.

20. A. Ester pivaloiloximetílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16β-bromofusídico.

Se disolvió éster pivaloiloximetílico del ácido 3-O-acetil-16-epideacetilfusídico (17,4 gr.; 28 mmol) en éter seco (200 ml.), y trifenilfosfina (16 gr.; 60 mmol) se añadió tetrabromometano (20 gr.; 60 mmol). Después de la agitación durante 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue filtrada para retirar el óxido de trifenilfosfina, que se formó como un subproducto. El filtrado fue evaporado en vacío y el residuo fue purificado por cromatografía de columna seca sobre gel de sílice (ciclohexano:acetato de etilo 8:2) para dar 10,6 gr. de éster pivaloiloximetílico del ácido 3-O-

25.

30.

acetil-16-deacetoxi-16 β -bromofusídico como cristales incoloros, obtenidos a partir de éter-éter de petróleo, con un punto de fusión de 120-122°C. La recristalización a partir de --éter-éter de petróleo dio el compuesto analíticamente puro, -

5. con un punto de fusión de 120-122°C.

B. Ester pivaloiloximetilico del ácido 3-0-acetil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico.

Se epimerizó el éster pivaloiloximetilico del ácido 3-0-acetil-16-deacetoxi-16 β -bromofusídico descrito más arriba (5 gr.) en el compuesto 16 α por reacción con bromuro de --tetrabutilamonio (5 gr.) en acetonitrilo (60 ml.) durante 3 --días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue evaporada en vacío, y se añadió éter al residuo para producir la --cristalización del bromuro de tetrabutilamonio. Los cristales
10. fueron separados por filtración, y el filtrado fue lavado con
15. agua (2 x 50 ml.), secado, y evaporado en vacío para dar 4,87 gr. de éster pivaloiloximetilico del ácido 3-0-acetil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico como una goma incolora.

Preparación 17

20. Ester acetoximetilico del ácido 3-0-acetil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico.

A. Ester acetoximetilico del ácido 3-0-acetil-16-deacetoxi-16 β -bromofusídico.

Si siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 16 A y sustituyendo el éster acetoximetilico del ácido --3-0-acetil-16-epideacetilfusídico por el éster pivaloiloximetilico del ácido 3-0-acetil-16-epideacetilfusídico, se preparó el éster acetoximetilico del ácido 3-0-acetil-16-deacetoxi-16 β -bromofusídico, con un punto de fusión de 119-120°C.

30. B. Ester acetoximetilico del ácido 3-0-acetil-16-deacetoxi-16 β -bromofusídico.

xi-16 α -bromofusídico.

5. Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 16 B y sustituyendo el éster acetoximetílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -bromofusídico por el éster pivalexiloximetílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico, se preparó el éster acetoximetílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico, con un punto de fusión de 102-105°C.

Preparación 18

10. Ester fenacílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -bromo-24,25-dihidrofusídico.

A. Ester fenacílico del ácido 16-deacetil-24,25-dihidrofusídico.

15. A una solución de sal sódica del ácido 16-deacetil-24,25-dihidrofusídico (4,99 gr.; 10 mmol) en dimetilformamida (25 ml.) se añadió bromuro de fenacilo (1,99 gr.; 10 mmol), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la dilución con éter (100 ml.), la mezcla fue lavada con agua (4 x 25 ml.). La fase orgánica fue separada, secada y concentrada en 20 ml. aproximadamente por medio de lo cual se precipitó un producto cristalino. Después de mantenerla en el refrigerador durante 2 horas, se separaron por filtración los cristales, se lavaron con éter, y se secaron para dar 4,52 gr. del compuesto deseado con un punto de fusión de 20. 92-94°C. (descomposición).

B. Ester fenacílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetil-24,25-dihidrofusídico.

30. A una solución agitada de éster fenacílico del ácido 16-deacetil-24,25-dihidrofusídico (2,38 gr.; 4 mmol) en piridina (8 ml.) se añadió anhídrido acético (4 ml.), y la mez-

ela fue dejada a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la dilución de la mezcla de reacción agitada con éter diisopropílico (60 ml.), se produjo la cristalización de un producto incoloro. Los cristales fueron recogidos, lavados con éter diisopropílico y secados para dar 1,92 gr. del compuesto deseado, con un punto de fusión de 133-135°C.

C. Ester fenacílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -bromo-24,25-dihidrofusídico.

Se añadió gota a gota, a 0°C, clorofornato de fenilo (1,26 ml.; 10 mmol) a una solución agitada de éster fenacílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetil-24,25-dihidrofusídico (1,59 gr.; 2,5 mmol), bromuro sódico (1,03 gr.; 10 mmol), y piridina (0,52 ml.; 6,5 mmol) en dimetilformamida (15 ml.). Una vez terminada la adición (~ 15 minutos), se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a 0°C, seguido por 16 horas a temperatura ambiente. La adición por gotico de metanol:agua 1:1 (15 ml.) a la mezcla agitada precipitó un producto cristalino que fue separado por filtración, lavado con metanol, y secado para dar 1,22 gr. del compuesto deseado, con un punto de fusión de 127-129°C. La recristalización a partir de cloruro de metileno-metanol dio la muestra analítica, con un punto de fusión de 130-132°C.

Preparaciones 19-20

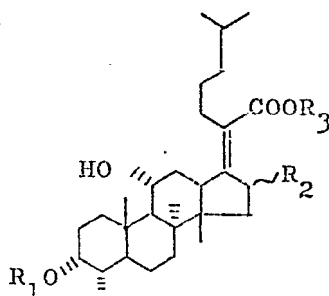
25. Esteres del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -bromo-24,25-dihidrofusídico.

A. Sustituyendo el bromuro de bencilo o bromuro de p-nitrobencilo por el bromuro de fenacilo en el procedimiento de preparación 18 A, se obtuvieron los ésteres del ácido 16-deacetil-24,25-dihidrofusídico indicados en la Tabla IV que sigue.

B. Siguiendo el procedimiento de preparación 18, B, pero sustituyendo los ésteres del ácido 16-deacetil-24,25-dihidrofusídico mostrados en la Tabla IV por el éster fenacílico del ácido 16-deacetil-24,25-dihidrofusídico, se obtuvieron los derivados del éster de 3-O-acetilo indicados en la Tabla IV.

C. Siguiendo el procedimiento de preparación 18 C, pero sustituyendo los ésteres del ácido 3-O-acetil-16-deacetil-24,25-dihidrofusídico mostrados en la Tabla IV por el éster fenacílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetil-24,25-dihidrofusídico, se obtuvieron los ésteres del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16- α -bromo-24,25-dihidrofusídico indicados en la Tabla IV.

Tabla IV:



Preparación	Compuestos resultantes			
	R ₁	R ₂	R ₃	Punto de fusión (°C)
19 A	H	β -OH	CH ₂ C ₆ H ₅	Amorfo
19 B	CH ₃ CO	β -OH	CH ₂ C ₆ H ₅	162-163
19 C	CH ₃ CO	α -Br	CH ₂ C ₆ H ₅	104-105
20 A	H	β -OH	CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	Amorfo
20 B	CH ₃ CO	β -OH	CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	Amorfo
20 C	CH ₃ CO	α -Br	CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	147-149

Preparación 21

30. Ester benzoiloximetílico del ácido 3-O-formil-16-deacetoxi-

16 α -bromofusídico.

A. Ester benzoiloximetílico del ácido 16-epideacetilfusídico.

Se disolvió ácido 16-epideacetilfusídico (35,5 gr.; 75 mmol) en metanol (150 ml) y se convirtió 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 en dimetilformamida (150 ml) la sal sódica amorfa resultante, se añadió benzoato de clorometilo (14,08 gr.; 82,5 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (200 ml.), y se extrajo la mezcla con éter (400 ml.). La fase orgánica fue separada, lavada con agua (4 x 100 ml.), secada, y evaporada en vacío para dar 44,6 gr. de éster benzoiloximetílico del ácido 16-epideacetilfusídico como un producto amorfo.

B. Ester benzoiloximetílico del ácido 3-O-formil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico.

El éster benzoiloximetílico del ácido 16-epideacetilfusídico preparado anteriormente fue disuelto en dimetilformamida (300 ml.), se añadió bromuro de fenil N,N-dimetilformimidato (67 gr.; aproximadamente 290 mmol) con agitación, y la solución de color rojo-marrón fue mantenida a 50°C durante 6-7 días. A la mezcla se añadió metanol (150 ml.) y, con vigorosa agitación, agua (150 ml.) desde un embudo separador para precipitar un producto cristalino. Los cristales fueron separados por filtración, lavados con metanol:agua 1:1, y secados para dar 27,1 gr. de éster benzoiloximetílico del ácido 3-O-formil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico, con un punto de fusión de 131-135°C. Dos recristalizaciones a partir de éter-metanol elevaron el punto de fusión a 140-142°C.

Preparaciones 22-24

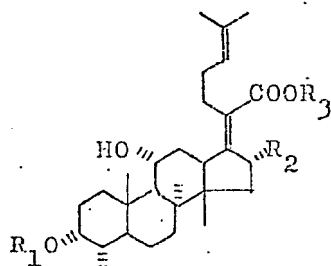
Esteres del ácido 3-O-formil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico.

A. Sustituyendo el bromuro de bencilo, pivalato de clorometilo o acetato de clorometilo por el benzoato de clorometilo en el procedimiento de preparación 21 A se obtuvieron --
 5. los ésteres del ácido 16-epideacetilfusídico indicados en la Tabla V que sigue.

B. Siguiendo el procedimiento de preparación 21 B, pero sustituyendo los ésteres del ácido 16-epideacetilfusídico
 10. mostrados en la Tabla V por el éster benzoiloximetílico del ácido 16-epideacetilfusídico, se obtuvieron los ésteres del ácido 3-O-formil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico indicados en la Tabla V.

Tabla V:

15.



20.

Compuestos resultantes

Preparacion	R ₁	R ₂	R ₃	Punto de fusión (°C)
22 A	H	OH	CH ₂ C ₆ H ₅	95-98
25. 22 B	HCO	Br	CH ₂ C ₆ H ₅	125-127
23 A	H	OH	CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	Amorfo
23 B	HCO	Br	CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	Amorfo
24 A	H	OH	CH ₂ OCOCH ₃	Amorfo
24 B	HCO	Br	CH ₂ OCOCH ₃	123-125

30.

Preparación 25

Ester bencílico del ácido 3-O-formil-16-deacetoxi-16 -bromo-
fusídico.

A. Ester bencílico del ácido 16-deacetilfusídico.

5. A una solución de sal sódica del ácido 16-deacetil-
fusídico (4,97 gr.; 10 mmol) en dimetilformamida (25 ml.) se
añadió bromuro de bencilo (1,5 ml.; 12,5 mmol), y se agitó la
mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la
adición de agua (100 ml.), la mezcla fue extraída con éter --
(2 x 50 ml.), y los extractos orgánicos combinados fueron la-
10. vados con agua (4 x 20 ml.), secados, y evaporados en vacío.
El residuo así obtenido fue disuelto en éter (50 ml.), y al -
añadir éter de petróleo (50 ml.) con agitación se precipitó -
un producto cristalino. Los cristales fueron separados por --
filtración, lavados con éter:éter de petróleo 1:2, y secados
15. para dar 4,92 gr. del compuesto deseado, con un punto de fu-
sión de 117-119°C.

B. Ester bencílico del ácido 3-O-formil-16-deacetilfu-
sídico.

20. Se añadió anhídrido fórmico acético (4 ml.) por go-
teo a 0°C a una solución de éster bencílico del ácido 16-deace-
tilfusídico (4,52 gr.; 8 mmol) en piridina (8 ml.), y la mez-
cla fue mantenida a dicha baja temperatura durante 15 minutos.
Al diluir la mezcla de reacción agitada con éster diisopropi-
lico (40 ml.), se precipitó un producto cristalino. Después de
25. mantenerlo en el refrigerador durante 2 horas, los cristales
fueron recogidos, lavados con éster diisopropílico, y secados
para dar 4,04 gr. del compuesto deseado, con un punto de fu-
sión de 143-145°C. La recrystalización a partir de éter-éter
diisopropílico dio la muestra analítica, con un punto de fu-
30. sión de 145-147°C.

C. Ester bencilico del ácido 3-O-formil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico.

5. Siguiendo el procedimiento de preparación 13 B y sustituyendo el éster bencilico del ácido 3-O-formil-16-deacetilfusídico antes citado por el éster bencilico del ácido 3-O-acetil-16-deacetilfusídico, se obtuvo el éster bencilico del ácido 3-O-formil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico en forma de cristales incoloros, con un punto de fusión de 125-127°C.

Preparación 26

10. Ester pivaloiloximetílico del ácido 3-O-formil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico.

A. Ester pivaloiloximetílico del ácido 16-deacetilfusídico.

15. A una solución de la sal de plata amorfa del ácido 16-deacetilfusídico (5,8 gr.; 10 mmol) en dimetilformamida (50 ml.) se añadió pivalato de clorometilo (1,48 ml.; 10 mmol), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 48 horas. Se usó un medio filtrante para retirar el material insoluble, que fue lavado con éter (2 x 25 ml.). El filtrado combinado con los productos de lavado fueron diluidos con éter (100 ml.); la mezcla resultante fue lavada con agua (4 x 50 ml.), y la fase orgánica secada y evaporada en vacío para dar el éster crudo como una espuma amarillenta. La purificación del residuo por cromatografía de columna seca sobre gel de sílice (disolvente de revelado: Ciclohexano:acetato de etilo 3:7) dió el éster deseado como un producto amorfo que no cristalizaba.

20. El espectro NMR (CDCl_3) muestra señales a $\delta = 0,90$ (d, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,22 (s, 9H; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,38 (s, 3H), 1,62 y 1,68 (2 bs, 6H), 2,99 (m, 1H; $\text{CH}-13$), 3,77 (m, 1H; $\text{CH}-3$), 4,33 (m, 1H; $\text{CH}-11$), 5,00 (m, 1H; $\text{CH}-16$), 5,12

(m, 1H; CH-24), y 5,15 y 5,42 (2 d, J=7, 2H; OCH₂O) ppm. Se usó tetrametilsilano como referencia interna.

B. Ester pivaloiloximetilico del ácido 3-O-formil-16-deacetilfusídico.

5. Siguiendo el procedimiento de preparación 25 B, pero sustituyendo el éster pivaloiloximetilico del ácido 16-deacetilfusídico por el éster bencilico del ácido 16-deacetilfusídico, se obtuvo el éster pivaloiloximetilico del ácido 3-O-formil-16-deacetilfusídico.

10. C. Ester pivaloiloximetilico del ácido 3-O-formil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico.

Sustituyendo el éster pivaloiloximetilico del ácido 3-O-formil-16-deacetilfusídico por el éster bencilico del ácido 3-O-acetil-16-deacetilfusídico en el procedimiento de preparación 13 B, se obtuvo el éster pivaloiloximetilico del ácido 3-O-formil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico bajo la forma de una espuma incolora.

El espectro NMR (CDCl₃) muestra señales a δ =0,78 (s, 3H), 0,87 (d, J=7, 3H), 1,00 (s, 3H); 1,23 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,47 (s, 3H), 1,61 y 1,68 (2 bs, 6H), 3,45 (m, 1H; CH-13), 4,35 (m, 1H; CH-11), 5,08 (m, 1H; CH-3), 5,12 (m, 1H, CH-24), 5,62 (bt, 1H, CH-16), 5,82 y 5,92 (2 d, J=6, 2H; OCH₂O), y 8,15 (bs, 1H, HCO) ppm. Se usó tetrametilsilano como referencia interna.

25. Preparación 27

Ester acetoximetilico del ácido 3-O-formil-16-deacetoxi-16 α -bromo-24,25-dihidrofusídico.

A. Ester acetoximetilico del ácido 16-epideacetyl-24,25-dihidrofusídico.

30. A una solución de sal potásica del ácido 16-epidea

cetil-24,25-dihidrofusídico (20,6 gr.; 40 mmol) en dimetilformamida (150 ml.) se añadió acetato de clorometilo (4,0 ml.; - 44 mmol), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la dilución con éter (500 ml.), la mezcla fue lavada con agua (2 x 150 ml., 4 x 75 ml), y la capa orgánica fue secada y evaporada en vacío para dar el compuesto deseado bajo la forma de una espuma incolora.

B. Ester acetoximetílico del ácido 3-O-formil-16-deacetoxi-16 α -bromo-24,25-dihidrofusídico.

10. A una solución agitada del éster antes citado (40 mmol) y bromuro sódico (20,6 gr.; 0,2 mol) en dimetilformamida (200 ml.) se añadió por goteo a 0°C cloroformato de fénilo (25,2 ml.; 0,2 mol). Una vez terminada la adición (aproximadamente 45 minutos), la mezcla fue agitada a 0°C durante 3-4 horas y a temperatura ambiente durante 10-12 horas más. El cloruro sódico precipitado fue separado por filtración y lavado con dimetilformamida (2 x 25 ml). Al filtrado y a los productos de lavado combinados se añadió metanol: agua 1:1 (300 ml.) con agitación para precipitar un producto cristalino. Los cristales fueron separados por filtración, lavados con metanol: agua 1:1, secados, y finalmente recristalizados a partir de éter-éter diisopropílico para dar 15,35 gr. del compuesto deseado, con un punto de fusión de 126-127°C.

Preparaciones 28-32

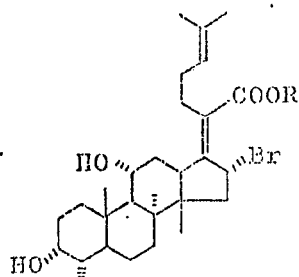
25. Esteres del ácido 16-deacetoxi-16 α -bromofusídico.

- Sustituyendo el éster bencílico, fenacílico, pivaloiloximetílico, acetoximetílico o benzoiloximetílico del ácido 16-epideacetilfusídico por el éster pivaloiloximetílico del ácido 3-O-acetil-16-epideacetilfusídico en el procedimiento de preparación 16, se obtuvieron los ésteres del ácido --
- 30.

16-deacetoxi-16 α -bromofusídico relacionadas en la Tabla VI.

Tabla VI:

5.



10.

Compuestos resultantes		
Preparación	R	Punto de fusión (°C)
28	CH ₂ C ₆ H ₅	Amorfo
29	CH ₂ COC ₆ H ₅	Amorfo
30	CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	Amorfo
31	CH ₂ OCOCH ₃	105-106
32	CH ₂ OCOC ₆ H ₅	Amorfo

15.

Preparación 33

Ester fenacílico del ácido 3-O-acetil-11-oxeto-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico.

20.

A una solución de éster fenacílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico (6,96 gr.; 10 mmol) en acetona (70 ml.) se añadió reactivo Jones (3,0 ml.), y la mezcla fue agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la dilución con éter (100 ml.) y de la adición de agua (70

25.

ml.), la mezcla fue agitada durante 10 minutos más. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa extraída nuevamente con éter (100 ml.). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua hasta hacerlos neutros, secados y concentrados a 50 ml. aproximadamente, con lo que se produjo la precipitación de un producto cristalino incoloro. Después de mantener-

30.

los en el refrigerador durante una hora, los cristales fueron separados por filtración, lavados con éter enfriado con hielo, y secados para dar 5,37 gr. del éster fenacílico del ácido --
5. 3-O-acetil-11-queto-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico, con un punto de fusión de 120-121°C. Por concentración del licor madre se obtuvo 0,95 gr. más del compuesto deseado, con un punto de fusión de 114-116°C. La recristalización a partir de -- cloruro de metileno-éter diisopropílico dio la muestra analítica, con un punto de fusión de 120-121°C.

10.

Preparación 34

Ester bencilico del ácido 3-O-acetil-11-queto-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico.

15. Siguiendo el procedimiento de preparación 33 y sustituyendo el éster bencilico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico por el éster fenacílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico, se preparó el éster bencilico del ácido 3-O-acetil-11-queto-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico bajo la forma de una espuma incolora.

20. El espectro NMR (CDCl₃) muestra señales a δ = 1,00 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (d, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,62 y -- 1,68 (2 bs, 6H), 2,06 (s, 3H; CH₃CO), 3,30 (m, 1H; CH-13), -- 4,95 (m, 1H; CH-3), 5,05 (m, 1H, CH-24), 5,22 (s, 2H; CH₂C₆H₅), 5,60 (bt, 1H; CH-16), y 7,35 (s, 5H; CH-arom.) ppm. Se usó tetrametilsilano como referencia interna.

25.

Preparación 35

Ester acetoximetílico del ácido 3-O-formil-11-queto-16-deacetoxi-16 α -bromo-24,25-dihidrofusídico.

30. Sustituyendo el éster acetoximetílico del ácido 3-O-formil-16-deacetoxi-16 α -bromo-24,25-dihidrofusídico por el -- éster fenacílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -bromo-

fusídico en el procedimiento de preparación 33, se obtuvo el éster acetoximetílico del ácido 3-O-formil-11-queto-16-deacetoxi-16 -bromo-24,25-dihidrofusídico bajo la forma de una espuma incolora.

5. El espectro NMR ($CDCl_3$) muestra señales a $\delta = 0,87$ (d, $J=5,5$, 6H), 1,02 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), -- 2,12 (s, 3H; CH_3CO), 3,35 (m, 1H; $CH-13$), 5,10 (m, 1H; $CH-3$), 5,68 (bt, 1H; $CH-16$), 5,81 y 5,90 (2 d, $J=5,5$, 2H; OCH_2O), y 8,15 (bs, 1H; HCO) ppm. Se usó tetrametilsilano como referencia interna.

Preparación 36

Éster acetoximetílico del ácido 3-queto-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico.

15. A. Éster acetoximetílico del ácido 3-queto-16-epideacetilfusídico.

A una solución de sal potásica del ácido 3-queto-16-epideacetilfusídico (3,06 gr.; 6 mmol) en dimetilformamida -- (30 ml.) se añadió acetato de clorometilo (0,6 ml.; 6,6 mmol), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 18 ho-

20. ras. La mezcla de reacción fue diluida con éter (100 ml.) y lavada con agua (4 x 30 ml.). La fase orgánica fue separada, secada, y evaporada en vacío para dar 3,2 gr. del compuesto deseado bajo la forma de una espuma incolora.

25. B. Éster acetoximetílico del ácido 3-queto-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico.
30. Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 27 B pero sustituyendo el éster acetoximetílico del ácido -- 3-queto-16-epideacetilfusídico antes citado por el éster acetoximetílico del ácido 16-epideacetil-24,25-dihidrofusídico, se obtuvo el éster acetoximetílico del ácido 3-queto-16-deace

toxi-16 α -bromofusídico, con un punto de fusión de 144-145°C.

Preparación 37

Ester metoximetílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -clorofusídico.

5. Se disolvió éster metoximetílico del ácido 3-O-acetil-16-epideacetilfusídico (14, gr.; 2,5 mmol), trifenilfosfina (2,6 gr.; 10 mmol) y N-clorosuccinimida (1,3 gr.; 10 mmol) en éter seco (50 ml.). Después de permanecer en reposo durante una hora a 35°C, el óxido de trifenilfosfina que se precipitó fue separado por filtración, y el filtrado fue evaporado en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna seca sobre gel de sílice (ciclohexano:acetato de etilo 7:3) para dar 1,14 gr. de éster metoximetílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -clorofusídico, que se cristalizó a partir de éter de petróleo, con un punto de fusión de 148-151°C. La recristalización a partir de ciclohexano dió el compuesto analíticamente puro, con un punto de fusión de 149-151°C.

Preparación 38

Ester bencílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -clorofusídico.

20. Se preparó cloruro de carbofenoxi N,N-dimetilformamida añadiendo cloroformato de fenilo (0,3 ml.; 2,4 mmol) a N,N-dimetilformamida (15 ml.). A la solución resultante se añadió éster bencílico del ácido 3-O-acetil-16-epideacetilfusídico (500 mg.; 0,82 mmol). Después de permanecer en reposo durante 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue diluida con éter (100 ml.), lavada con hidróxido sódico 2 N (25 ml.) y agua (3 x 25 ml.), secada y evaporada en vacío para dar 480 mg. de éster bencílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -clorofusídico, que se cristalizó a par

tir de éter-éter de petróleo, con un punto de fusión de 163-165°C. La recristalización a partir de acetato de etilo-éter de petróleo dio el compuesto analíticamente puro, con un punto de fusión de 165-166°C.

5.

Preparación 39

Ester bencílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -clorofusídico.

A una solución enfriada con hielo y agitada de éster bencílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetilfusídico (1,36 gr.) en dimetilformamida (10 ml) y piridina (0,44 ml.) se añadió cloroformato de fenilo (1,13 ml.) durante un período de 30 minutos. Después de agitarla a temperatura ambiente durante 16 horas, la solución resultante fue diluida con éter (100 ml.), lavada con hidróxido sódico 2 N (25 ml.) y agua (3 x 50 ml.), secada y evaporada en vacío. El residuo fue disuelto en éter (10 ml.) y se añadió éter de petróleo para precipitar el producto de reacción bajo forma de cristales incoloros, que fueron separados por filtración, lavados con éter de petróleo, y secados para dar el éster bencílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -clorofusídico, con un punto de fusión de 115-117°C. La recristalización a partir de acetato de etilo-éter de petróleo elevó el punto de fusión a 120-122°C.

La invención será descrita adicionalmente en los siguientes ejemplos que no deben ser considerados como limitativos de la invención.

Ejemplo 1

Acido 16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico.

A. Ester p-nitrobencílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico.

Se añadió éster p-nitrobencílico del ácido 3-O-ace-

- til-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico (28,6 gr.; 40 mmol) a una solución de hidróxido potásico (10 gr. de 85% de pureza; 150 mmol) y mercaptano isopropílico (30 ml.; 320 mmol) en etanol (1000 ml.), y la suspensión fue agitada durante 4 días. Posteriormente, se añadieron 500 ml. de agua para completar la precipitación del producto deseado. Los cristales fueron separados por filtración, lavados con agua:etanol (1:2), y secados para dar 21,5 gr. de éster p-nitrobencílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico crudo, con un punto de fusión de 157-161°C.

B. Acido 16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico.

- Se calentó a 60°C, durante 3 horas, una suspensión del éster p-nitrobencílico antes citado en una mezcla de etanol (800 ml.) e hidróxido sódico 2 N acuoso (200 ml.). La solución resultante de color oscuro fue acidificada con ácido clorhídrico 4 N (125 ml.) y tratada durante 15 minutos con 5 gramos de carbón vegetal estando todavía caliente. Después de la filtración, se añadieron 500 ml. de agua, y después del enfriamiento a temperatura ambiente, el producto cristalino fue separado por filtración, lavado con agua, y secado para dar 14,1 gr. de ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico, con un punto de fusión de 223-229°C. La recristalización a partir de 2-butanona dió el compuesto analíticamente puro, con un punto de fusión de 229-231°C.

25. Ejemplos 2-3

16 β -Tioéteres del ácido 16-deacetoxifusídico.

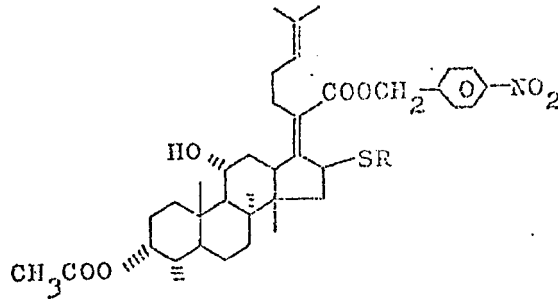
- A. 16 β -Tioéteres de éster p-nitrobencílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxifusídico.

30. Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 A y sustituyendo los mercaptanos relacionados en la Tabla VII

por el mercaptano isopropílico, se preparó los 16 β -tioéteres del éster p-nitrobenzílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxifusídico indicados en la Tabla VII.

Tabla VII:

5.



10.

Compuesto resultante

Ejemplo	Mercaptano	R	Punto de fusión (°C)
15. 2A	mercaptano etílico	CH ₂ CH ₃	167-168
3A	mercaptano 2-hidroxiético	CH ₂ CH ₂ OH	192-194
4A	mercaptano 2-aminoético	CH ₂ CH ₂ NH ₂	188-191
5A	mercaptano alílico	CH ₂ CH=CH ₂	167-170
20. 6A	mercaptano isobutílico	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	104-112
7A	mercaptano sec-butílico	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	150-157
8A	mercaptano ciclopentílico	ciclopentilo	100-109
25. 9A	éster metílico del ácido mercaptoacético	CH ₂ COOCH ₃	125-129
10A	mercaptano furfurílico	furfurilo	146-148

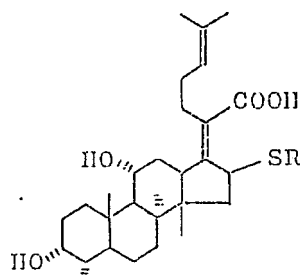
B. 16 β -Tioéteres del ácido 15-deacetoxifusídico.

30. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 B y sustituyendo los 16 β -tioéteres del éster p-nitrobenzílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxifusídico relacionados en la Tabla VII

por el éster p-nitrobenzoico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico, se prepararon los 16 β -tioéteres del ácido 16-deacetoxifusídico indicados en la Tabla VIII.

Tabla VIII:

5.



10.

Compuestos resultantes

Ejemplo	R	Punto de fusión (°C)
15. 2 B	CH ₂ CH ₃	195-198
3 B	CH ₂ CH ₂ OH	179-182
4 B	CH ₂ CH ₂ NH ₂	241-250 (desc.)
5 B	CH ₂ CH=CH ₂	196-199
6 B	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	199-202
20. 7 B	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	218-222
8 B	ciclopentilo	217-223
9 B	CH ₂ COOH	199-202
10 B	furfurilo	Amorfo

El espectro NMR (CDCl₃) del compuesto del ejemplo -
 25. 10 B muestra señales a δ = 0,97 (s, 6H), 1,32 (s, 3H), 1,60 y
 1,68 (2 bs, 6H), 3,00 (m, 1H; CH-13), 3,73 (m, 1H; CH-3), --
 3,78 (bs, 2H; SCH₂), 4,22 (d, 1H; CH-16), 4,30 (m, 1H; CH-11),
 5,10 (m, 1H; CH-24), 6,1-6,4 (m, 2H; CH arom.) y 7,32 (bs, --
 1H; CH arom.) ppm. Se usó tetrametilsilano como referencia in
 30. terna.

Ejemplo 11

Acido 16-deacetoxi-16 β -isopropiltio-24,25-dihidro-fusídico.

- A. Ester p-nitrobenzilico del ácido 3-O-acetil-16-dea-
cetoxi-16 β -isopropiltio-24,25-dihidrofusídico.
5. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 A y susti-
tuyendo el éster p-nitrobenzilico del ácido 3-O-acetil-16-dea-
cetoxi-16 α -bromo-24,25-dihidrofusídico por el éster p-nitro-
benzilico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídi-
co, se preparó el éster p-nitrobenzilico del ácido 3-O-acetil-
10. -16deacetoxi-16 β -isopropiltio-24,25-dihidrofusídico bajo la
forma de cristales incoloros, con un punto de fusión de 113-
116°C.
- B. Acido 16-deacetoxi-16 β -isopropiltio-24,25-dihidro-
fusídico.
15. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 B y susti-
tuyendo el éster p-nitrobenzilico del ácido 3-O-acetil-16-dea-
cetoxi-16 β -isopropiltio-24,25-dihidrofusídico por el éster -
p-nitrobenzilico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -iso-
propiltiofusídico, se preparó el ácido 16-deacetoxi-16 β -iso-
20. propiltio-24,25-dihidrofusídico, con un punto de fusión de --
232-234°C.

Ejemplo 12

Acido 16-deacetoxi-16 β -ciclohexiltiofusídico.

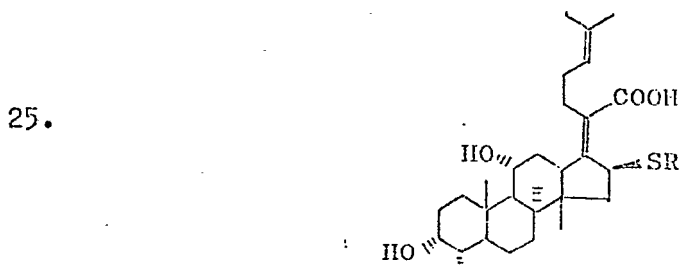
- Se añadió éster p-nitrobenzilico del ácido 3-O-ace-
25. til-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico (1,43 gr.; 2 mmol) a una
solución de hidróxido potásico (400 mg. de 85% de pureza; --
6,1 mmol) y mercaptano ciclohexilico (2 ml., 16 mmol) en eta-
nol (100 ml.), y la solución resultante fue dejada a tempera-
tura ambiente durante 5 días. Posteriormente, se diluyó la -
30. mezcla de reacción con 150 ml. de éter, se lavó con agua --

- (3 x 75 ml.), se secó y evaporó en vacío. El aceite residual, conteniendo el éster p-nitrobencílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -ciclohexiltiofusídico crudo, fue disuelto en etanol (80 ml.), y se añadieron 20 ml. de hidróxido sódico 2 N acuoso. Después de la agitación por espacio de 3 horas a 60°C se añadieron 100 ml. de agua, y la solución resultante de color oscuro fue acidificada con ácido clorhídrico 4 N (15 ml.) y extraída dos veces con éter. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, (3 x 50 ml.), secadas y evaporadas.
10. El residuo oleoso fue purificado por cromatografía de columna seca sobre gel de sílice (éter:éter de petróleo:ácido acético 70:30:0,5) para dar el ácido 16-deacetoxi-16 β -ciclohexiltiofusídico, cristalizado a partir de éter-éter de petróleo, con un punto de fusión de 215-220°C. La recristalización a partir de acetato de etilo-éter de petróleo dio el compuesto analíticamente puro, con un punto de fusión de 216-220°C.
15. ...

Ejemplos 13-15

20. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 12 y sustituyendo los mercaptanos relacionados en la Tabla IX por el mercaptano ciclohexílico, se prepararon los 16 β -tioéteres del ácido 16-deacetoxifusídico indicados en la Tabla IX.

Tabla IX:



30. .../...

Compuesto resultante			
Ejemplo	Mercaptano	R	Punto de fusión (°C)
5. 13	mercaptano 2-feniletílico	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	208-214
14	mercaptano n-butílico	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	105-118 (desc)
15	mercaptano metílico	CH_3	Amorfo

10. El espectro NMR (CD_3OD) del compuesto del ejemplo 15 muestra señales a $\delta = 0,89$ (d, $J=6$, 3H), 1,00 (s, 3H), - - 1,03 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,62 (bs, 6H), 2,13 (s, 3H; SCH_3) 3,03 (m, 1H; $\text{CH}-13$), 3,67 (m, 1H; $\text{CH}-3$), 4,03 (d, $J=9$, 1H; $\text{CH}-16$), 4,26 (m, 1H; $\text{CH}-11$) y 5,10 (m, 1H; $\text{CH}-24$) ppm. Se usó tetrametilsilano como referencia interna.

15.

Ejemplo 16

Ácido 16-deacetoxi-16 β -etiliosulfídico.

20. A una solución de mercaptano etílico (2,5 ml.; 34 - mmol) en dimetilformamida (10 ml.) se añadió hidruro sódico - (650 mg. de una suspensión al 55% en aceite; 15 mmol). Cuando cesó el desprendimiento de hidrógeno, se añadió éster pivaloiloximetílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -bromosulfídico (750 mg.; 1,1 mmol). Después de permanecer en reposo durante una hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción

25. fue diluida con acetato etílico (50 ml.) y extraída con ácido clorhídrico 1 N (25 ml.) y agua (2 x 25 ml.). La fase orgánica fue secada, filtrada y evaporada en vacío. El producto crudo así obtenido fue purificado por cromatografía de columna seca sobre gel de sílice (éter:éter de petróleo:ácido acético; --

30. 40:60:0,5) y dio el ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -etil--

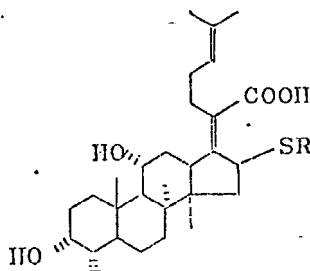
tiófusídico bajo la forma de una gema incolora, que fue disu-
 ta en una mezcla de etanol (20 ml.) e hidróxido sódico 2 N --
 acuoso (5 ml.) y se dejó a 75°C durante 2 horas. La mezcla de
 reacción fue acidificada entonces con ácido clorhídrico 1 N -
 5. (15 ml.) y extraída con acetato de etilo (50 ml.). La fase or-
 gánica fue lavada dos veces con agua (20 ml.), secada, y evapo-
 rada en vacío para dar un aceite, que fue cristalizado a partir
 de éter-éter de petróleo para dar el ácido 16-deacetoxi-16^β-
 etiltiófusídico bajo la forma de cristales incoloros, con un
 10. punto de fusión de 195-198°C.

Ejemplos 17-20

16-^β-Tioéteres del ácido 16-deacetoxifusídico.

15. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 16 y sustituyendo los mercaptanos relacionados en la Tabla X por el mer-
 captano etílico, se prepararon los 16^β-tioéteres del ácido 16-
 deacetoxifusídico mostrados en la Tabla X.

Tabla X:



25.

Ejemplo	Mercaptano	Compuesto resultante	
		R	Punto de fusión (°C).
17	mercaptano n-propílico	CH ₂ CH ₂ CH ₃	amorfo
18	mercaptano t-butílico	C(CH ₃) ₃	200-203
19	mercaptano fenílico	C ₆ H ₅	amorfo
20	mercaptano bencílico	CH ₂ C ₆ H ₅	amorfo

30. El espectro NMR (CD₃CO₂D) del compuesto del ejemplo 17

muestra señales a $\delta = 0,90$ (d, 3H), 0,99 (s, 6H), 1,37 (s, 3H), 1,62 y 1,66 (2 bs, 6H), 2,58 (m, 2H; CH_2S), 3,00 (m, 1H; $\text{CH}-13$), 3,67 (m, 1H; $\text{CH}-3$), 4,11 (d, 1H; $\text{CH}-16$), 4,24 (m, 1H; $\text{CH}-11$) y 5,12 (m, 1H; $\text{CH}-24$) ppm. Se usó tetrametilsilano como referencia interna.

5.

El espectro NMR (CDCl_3) del compuesto del ejemplo - 19 muestra señales a $\delta = 0,95$ (s, 6H), 1,10 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,60 y 1,65 (2 bs, 6H), 3,10 (m, 1H; $\text{CH}-13$), 3,74 (m, 1H; $\text{CH}-3$), 4,30 (m, 1H; $\text{CH}-11$), 4,77 (d, 1H; $\text{CH}-16$), 5,11 (m, 1H; $\text{CH}-24$) y 7,0-7,4 (5H; CH arom.) ppm. Se usó tetrametilsilano como referencia interna.

10.

El espectro NMR (CDCl_3) del compuesto del ejemplo - 20 muestra señales a $\delta = 0,97$ (s, 6H), 1,36 (s, 3H), 1,62 y 1,66 (2 bs, 6H), 3,06 (m, 1H; $\text{CH}-13$), 3,66 (m, 1H; $\text{CH}-3$), 3,74 (bs, 2H; SCH_2), 4,08 (d, 1H; $\text{CH}-16$), 4,24 (m, 1H; $\text{CH}-11$), 5,14 (m, 1H; $\text{CH}-24$) y 7,3 (bs, 5H; CH arom.) ppm. Se usó tetrametilsilano como referencia interna.

15.

Ejemplo 21

Ácido 16-deacetoxi-16 β - (1'-metiltetrazol-5'-iltio)fusídico.

20. Se disolvió éster benzoiloximetílico del ácido 16- β -deacetilfusídico (2,2 gr.; 3,4 mmol) y di(1-metiltetrazol-5-il)disulfuro (1,5 gr.; 6,5 mmol) en piridina seca (20 ml). La solución fue enfriada en un baño de hielo y se añadió tributilfosfina (1,44 ml.; 6 mmol). Después de permanecer durante 18
25. horas a temperatura ambiente, se añadió agua (200 ml.) y éter (400 ml.) a la mezcla de reacción. La fase orgánica fue separada, lavada dos veces con ácido clorhídrico 1 N y dos veces con agua, secada y evaporada en vacío. El residuo fue disuelto en metanol (50 ml.), y se añadió carbonato potásico (2,4 gr.
30. 17,5 mmol). Después de agitarla durante 18 horas a temperatura

ambiente, la solución fue acidificada con ácido clorhídrico 4 N acuoso (8ml), y agua (200 ml.) y se añadió éter (100 ml.). La fase orgánica fue separada, lavada dos veces con agua, secada y evaporada para dar 1,84 gr. de producto crudo, que fue purificado por cromatografía de columna seca sobre gel de sílice (éter:ácido acético; 100:0,5) para dar 800 mg. de ácido 16-deacetoxi-16 β -(1'-metiltetrazol-5'-iltio)fusídico bajo forma de espuma incolora.

El espectro NMR (CDCl_3) muestra señales a δ = 1,00 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,62 y 1,68 (2 bs, 6H), 3,17 (m, 1H; CH -13), 3,75 (m, 1H; CH -3), 3,87 (s, 3H; 1'- CH_3), 4,37 (m, 1H; CH -11) y 5,42 (m, 1H; CH -16) ppm. Se usó tetrametilsilano como referencia interna.

Ejemplo 22

15. Ácido 16-deacetoxi-16 β -(2', 5'-dicloro-feniltio)fusídico.

Se enfrió a 0°C una solución de éster metoximetílico del ácido 3-O-acetil-16-epideacetilfusídico (490 mg.; 0,87 mmol) y di(2,5-diclorofenil)disulfuro (1,07 gr.; 3,75 mmol) en piridina seca (4 ml.), y se añadió tributilfosfina (0,72 ml. 3,0 mmol). La solución resultante fue dejada a 5°C durante 3 días y posteriormente fue diluida con éter (100 ml), lavada con ácido clorhídrico 4 N, hidróxido sódico 2N y agua, secada y evaporada en vacío. El residuo fue disuelto en una mezcla de etanol (20 ml.) e hidróxido sódico acuoso 2N (8 ml.), y mantenido a 60°C durante una hora. La mezcla de reacción fue acidificada entonces con ácido clorhídrico 4 N (5 ml.), y éter (100 ml.) y se añadió agua (200 ml.). La fase orgánica fue separada, lavada dos veces con agua, secada y evaporada en vacío. El residuo fue cristalizado a partir de éter-éter de petróleo para dar el ácido 16-deacetoxi-16 β -(2', 5'-diclorofeniltio)fu

sídico, con un punto de fusión de 161-164°C.

Ejemplo 23

Ácido 16-deacetoxi-16 β -(2'-azidoetiltio)fusídico.

5. A. Ester p-nitrobenzílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -(2'-bromoetiltio)-fusídico.

10. A una solución de éster p-nitrobenzílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -(2'-hidroxietiltio)fusídico -- (1 gr.; 1,4 mmol) en 50 ml. de dimetilformamida se añadieron 3 gr. de bromuro de fenil N,N-dimetilformimidato. Después de permanecer en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla de reacción fue diluida con éter (50 ml.), lavada -- con hidróxido sódico 2 N (20 ml.) y agua (3 x 50 ml.), seca -- da y evaporada en vacío. La adición de éter-éter de petróleo produjo la cristalización del residuo. El producto fue sepa --

15. rado por filtración, lavado con éter de petróleo, y secado -- para dar 800 mg. de éster p-nitrobenzílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -(2'-bromoetiltio)fusídico, con un punto de fusión de 148-150°C.

B. Ácido 16-deacetoxi-16 β -(2'-azidoetiltio)fusídico.

20. El 2'-bromoetiltioéter preparado anteriormente fue disuelto en 25 ml. de dimetilformamida, se añadió azida de litio (400 mg.; 8,2 mmol), y la mezcla de reacción fue dejada a 20°C durante 24 horas. Se añadió entonces 100 ml. de éter, y la solución resultante fue lavada con agua (4 x 50 ml.), se --

25. cada, y evaporada en vacío. El residuo fue disuelto en una -- mezcla de etanol (50 ml.) e hidróxido sódico acuoso 2 N y después de dejarla a 60°C durante 3 horas, la solución fue acidificada con 8 ml. de ácido clorhídrico 4 N, y se añadió agua -- (100 ml.) y éter (100 ml.). La fase orgánica fue separada, la --

30. vada con agua (4 x 50 ml.), secada y evaporada en vacío. La --

- adición de éter y éter de petróleo al residuo produjo la precipitación del ácido 16-deacetoxi-16 β -(2'-azidoetiltio) fusídico en forma de cristales incoloros, que fueron separados por filtración, lavados con éter de petróleo, y secados para dar 140 mg., con un punto de fusión de 173-179°C.

Ejemplo 24

Sal sódica del ácido 16-deacetoxi-16 β -(2'-metoxietiltio) fusídico.

- A una solución de éster p-nitrobencílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -(2'-bromoetiltio) fusídico (véase el ejemplo 23 A para la preparación de este compuesto) (1 gr. 1,3 mmol) en metanol (50 ml.) se añadió carbonato de plata (1 gr.; 3,6 mmol), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. El material insoluble fue separado por filtración y lavado con metanol (10 ml.). El filtrado y el producto del lavado combinados fueron evaporados en vacío, y el residuo fue disuelto en una mezcla de etanol (100 ml.) e hidróxido sódico 2 N (20 ml.). Después de la agitación durante 3 horas a 60°C, la solución de color oscuro fue acidificada con ácido clorhídrico 4 N (15 ml.), y se añadió agua (200 ml.) y éter (200 ml.). La fase orgánica fue separada, lavada dos veces con agua, secada y evaporada en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna seca sobre gel de sílice (éter:ácido acético; 100: 0,5) para dar el producto deseado bajo la forma de una espuma incolora, que se convirtió en una sal sódica cristalina por disolución en metanol (25 ml.), valoración con hidróxido sódico acuoso 2 N, evaporación y adición de acetona. Los cristales fueron separados por filtración, lavados con acetona, y secados para dar la sal sódica del ácido 16-deacetoxi-16 β -(2'-metoxietiltio) fusídico.

El espectro NMR (CD_3OD) muestra señales a $\delta = 1,00$ -
(s, 6H), 1,36 (s, 3H), 1,62 (bs, 6H), 2,78 (2H; CH_2S), 3,51
(2H; CH_2O), 3,68 (m, 1H; $CH-3$), 4,10 (d, 1H; $CH-16$), 4,21
(m, 1H; $CH-11$) y 5,11 (m, 1H; $CH-24$) ppm. Se usó tetrametilsilano como referencia interna.

Ejemplo 25

Ácido 16-deacetoxi-16 β -(2'-isopropiltioetiltio)fusídico.

A una solución de hidróxido potásico (500 mg.; - -
9 mmol) y mercaptano isopropílico (1,5 ml.; 16 mmol) en etanol (50 ml.) se añadió éster p-nitrobenzílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -(2'-bromoetiltio)fusídico (véase el ejemplo 23 A para la preparación de este compuesto) (1 gr.; 1,3 mmol), y la mezcla fue agitada durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (100 ml.) y éter (75 ml.), se separó la fase orgánica, se lavó con hidróxido sodico 2 N - -
(2 x 25 ml.) y agua (2 x 25 ml.), se secó y evaporó en vacío. El residuo fue disuelto en una mezcla de etanol (100 ml.) e hidróxido sodico 2 N (20 ml.), y la solución fue agitada durante 3 horas a 60°C. Se añadió ácido clorhídrico 4 N (15 ml.), agua (250 ml.) y éter (100 ml.), se separó la fase orgánica, se lavó con agua (2 x 50 ml.) se secó, y evaporó en vacío. El producto deseado fue aislado a partir del residuo por cromatografía de columna seca (éter:éter de petróleo:ácido acético, 70:30:0,5) para dar 400 mg. de ácido 16-deacetoxi-16 β -(2'-isopropiltioetiltio)-fusídico en forma de espuma incolora.

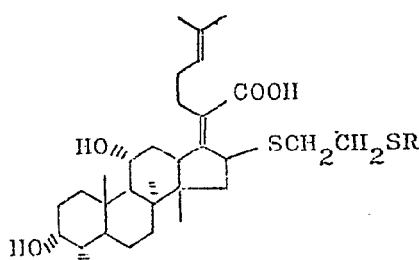
El espectro NMR ($CDCl_3$) muestra señales a $\delta = 0,96$ -
(bs, 6H), 1,22 (d, J=7, 6H), 1,33 (s, 3H), 1,58 y 1,67 (2 bs, 6H), 2,73 (bs, 4H; $3CH_2CH_2S$), 2,91, (m, 1H; S- $CH(CH_3)_2$), 3,01 (m, 1H; $CH-13$), 3,47 (m, 1H; $CH-3$), 4,21 (m, 1H; $CH-16$), 4,28 (m, 1H; $CH-11$) y 5,08 (m, 1H; $CH-24$) ppm. Se usó tetrametilsilano como referencia interna.

lano como referencia interna.

Ejemplos 26-28

5. Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 25 y sustituyendo los mercaptanos relacionados en la Tabla XI por el mercaptano isopropílico, se prepararon los compuestos indicados en la Tabla XI.

Tabla XI:



10.

Ejemplo	Mercaptano	R	Punto de fusión (°C)
15. 26	mercaptano etílico	CH ₂ CH ₃	149-152
27	mercaptano t-butílico	C(CH ₃) ₃	134-135
28	mercaptano ciclohexílico	ciclohexilo	Amorfo

15.

20.

El espectro NMR del compuesto del ejemplo 28 (CDCl₃) muestra señales a $\delta = 0,99$ (s, 6H), 1,37 (s, 3H), 1,61 y 1,68 (2bs, 6H), 2,78 (bs, 4H; SCH₂CH₂S), 3,07 (m, 1H; CH-13), 3,76 (m, 1H; CH-3), 4,26 (d, 1H; CH-16), 4,35 (m, 1H; CH-11) y 5,12 (m, 1H; CH-24) ppm. Se usó tetrametilsilano como referencia interna.

25.

Ejemplo 29

Ácido 16-deacetoxi-16 β -(2'-feniltioetiltio)fusídico.

30. A una solución enfriada con hielo de éster p-nitrobenzílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -(2'-hidroxietiltio)fusídico (1 gr.; 1,4 mmol) y disulfuro de difenilo (1 gr.; 4,6 mmol) en piridina seca (7 ml.) se añadió tributil

- fosfina (2 ml.; 8,4 mmol), y la mezcla fue dejada a 5°C durante 16 horas. Se añadió éter (100 ml.), y la solución resultante fue lavada con ácido clorhídrico 4 N (2 x 25 ml.), hidróxido sódico 2 N (2 x 25 ml.) y agua (2 x 25 ml.), secada y evaporada en vacío. El residuo fue disuelto en una mezcla de etanol (90 ml.) e hidróxido sódico 2 N (20 ml.). Después de la agitación durante 3 horas a 60°C, se añadió ácido clorhídrico 4 N (15 ml.), agua (200 ml) y éter (100 ml.). La fase orgánica fue separada, lavada con agua (2 x 20 ml.), y evaporada en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna seca sobre gel de sílice (acetato de etilo:ciclohexano; 1:1) para dar 630 mg. de ácido 16-deacetoxi-16 β -(2'-feniltioetiltio)fusídico en forma de espuma incolora.

- El espectro NMR (CDCl₃) muestra señales a δ = 0,98 - (bs, 6H), 1,35 (s, 3H), 1,61 y 1,67 (2 bs, 6H), 3,78 (m, 1H; CH-3), 4,25 (m, 1H; CH-16), 4,34 (m, 1H; CH-11), 5,11 (m, 1H; CH-24) y 7,1-7,5 (m, 5H; CH arom.) ppm. Se usó tetrametilsilano como referencia interna.

Ejemplo 30

20. Sal sódica del ácido 16-deacetoxi-16 β -(2'-metiltioetiltio)fusídico.

- A una solución enfriada con hielo de éster p-nitrobenzilico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -(2'-hidroxietiltio)fusídico (1 gr.; 1,4 mmol) en 1 ml. de disulfuro de dimetilo (~ 10 mmol) se añadió tributilfosfina (2 ml.; 8,4 mmol), y la mezcla fue dejada a 20°C durante 3 días. Se añadió entonces éter (100 ml.), y la solución resultante fue lavada con hidróxido sódico 2 N (25 ml.) y agua (2 x 25 ml.), secada y evaporada en vacío. El residuo fue disuelto en una mezcla de etanol (40 ml) e hidróxido sódico 2 N (10 ml.). Des

- pués de la agitación durante 3 horas a 60°C, se añadió ácido clorhídrico 4 N (10 ml.), agua (200 ml.), y éter (100 ml.). - La fase orgánica fue separada, lavada con agua (3 x 20 ml.), y evaporada en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna seca sobre gel de sílice (éter:éter de petróleo:ácido acético; 70:30:0,5) para dar 410 mg. de ácido 16-deacetoxi-16 β -(2'-metiltioetiltio)fusídico en forma de aceite incoloro. Se preparó la sal sódica cristalina disolviendo este aceite en metanol (10 ml.), valorándolo con hidróxido sódico acuoso 2 N usando fenoltaleína como indicador, evaporándolo en vacío, y añadiendo acetona. Los cristales fueron separados por filtración y lavados con acetona y éter para dar la sal sódica pura del ácido 16-deacetoxi-16 β -(2'-metiltioetiltio)fusídico.
15. El espectro NMR (CD₃OD) muestra señales a $\delta = 0,98$ (s, 6H), 1,36 (s, 3H), 1,62 (bs, 6H), 2,10 (s, 3H; SCH₂), 2,77 (bs, 4H; SCH₂CH₂S), 3,00 (m, 1H; CH-13), 3,66 (m, 1H; CH-3), 4,11 (d, 1H; CH-16), 4,23 (m, 1H; CH-11) y 5,13 (m, 1H; CH-24) ppm. Se usó tetrametilsilano como referencia interna.

Ejemplo 31

Acido 16-deacetoxi-16 β -(2'-fluoroetiltio)fusídico.

A. Ester benzoyloximetílico del ácido 3-O-formil-16-deacetoxi-16 β -(2'-bromoetiltio)-fusídico.

25. Se disolvió ácido 16-deacetoxi-16 β -(2'-hidroxietiltio)fusídico (53,4 mg.; 1 mmol) en metanol (10 ml.) y se convirtió en su sal sódica por valoración con hidróxido sódico 2 N usando fenoltaleína como indicador. Después de la evaporación en vacío, la sal sódica amorfa resultante fue disuelta en dimetilformamida (7,5 ml.), se añadió benzoato de clorome-
- 30.

- tilo (0,16 ml.; 1 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió agua (50 ml.), y se extrajo la mezcla con éter (100 ml.). La fase orgánica fue separada, lavada con agua (4 x 100 ml.), secada y evaporada en vacío para dar el éster benzoiloximetílico del ácido 16-deacetoxi-16 β -(2'-hidroxi-etiltio)fusídico bajo la forma de un producto amorfo. Este último fue disuelto en dimetilformamida (10 ml.), se añadió bromuro de fenil N,N-dimetilformimidato (1,5 gr.; aproximadamente 6,5 mmol) con agitación, y se mantuvo la solución a 20°C durante 24 horas. Se añadió agua (50 ml.) y éter (50 ml.), y se lavó la fase orgánica con hidróxido sódico 2 N (2 x 25 ml.) y agua (2 x 25 ml.), se secó y evaporó en vacío para dar el éster benzoiloximetílico del ácido 3-O-formil-16-deacetoxi-16 β -(2'-bromo-etiltio)fusídico en forma de producto amorfo.

B. Ácido 16-deacetoxi-16 β -(2'-fluoro-etiltio)fusídico.

- Se disolvió el 2'-bromo-etiltioéter preparado anteriormente en acetonitrilo (25 ml.), se añadió fluoruro de plata (500 mg.), y la suspensión resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo (50 ml.), y el material insoluble fue separado por filtración. El filtrado fue evaporado en vacío, se disolvió el residuo en metanol (10 ml.), y se añadió carbonato potásico (350 mg.; 2,5 mmol). Después de la agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió agua (100 ml), ácido clorhídrico 4 N (5 ml.) y éter (100 ml.), y la fase orgánica fue separada, lavada dos veces con agua, secada, y evaporada para dar un producto amorfo, que fue purificado por cromatografía de columna seca (éter:ácido acético; 100:0,5) para dar el ácido 16-deacetoxi-16 β -(2'-fluoro-etiltio)fusídico puro, cristaliza

do a partir de éter-éter de petróleo, con un punto de fusión de 157-159°C.

Ejemplo 32

Acido 11-quetto-16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico.

5. A. Ester p-nitrobencílico del ácido 3-O-acetil-11-quetto-16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico.

Se suspendió clorocromato de piridinio (1,07 gr. -- 5 mmol) en cloruro de metileno (30 ml.) por agitación, mientras se añadía rápidamente éster p-nitrobencílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico (1,5 gr., -- 2,1 mmol). Después de la agitación durante 1 hora más, la suspensión fue diluida con éter (100 ml.), se decantó el disolvente, y se lavó el sólido negro dos veces con éter. La filtración y evaporación de los extractos orgánicos combinados dieron un residuo oleoso, que se cristalizó a partir de éter-éter de petróleo. Los cristales incoloros así obtenidos fueron recogidos, lavados con éter de petróleo, y secados para dar 880 mg. del producto deseado, con un punto de fusión de 120-122°C.

20. B. Acido 11-quetto-16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico.

El éster p-nitrobencílico preparado anteriormente fue disuelto en una mezcla de etanol (20 ml.) e hidróxido sódico acuoso 2 N (5 ml.) y calentado a 60°C durante 3 horas. Posteriormente se añadió con agitación ácido clorhídrico 4 N (3 ml.), agua (100 ml.) y éter (100 ml.). La fase orgánica fue separada, lavada dos veces con agua (25 ml.), secada y evaporada en vacío. El residuo oleoso resultante fue purificado por cromatografía de columna seca sobre gel de sílice (ciclohexano:acetato de etilo, 7:3) para dar 380 mg. de áci-

do 11-queto-16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico, con un punto de fusión de 167-169°C (cristalizado a partir de éter-éter de petróleo).

Ejemplo 33

5. Acido 11-queto-16-deacetoxi-16 β -isopropiltio-24,25-dihidrofusídico.

siguiendo el procedimiento del ejemplo 32 y sustituyendo el éster p-nitrobenzílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -isopropiltio-24,25-dihidrofusídico por el éster - -

10. p-nitrobenzílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico, se preparó el ácido 11-queto-16-deacetoxi-16 β -isopropiltio-24,25-dihidrofusídico en forma de cristales incoloros, con un punto de fusión de 189-191°C.

Ejemplo 34

15. Acido 3-queto-16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico.

A una solución de éster acetoximetílico del ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico (2,0 gr., 3,3 mmol) en 15 ml. de dimetilsulfóxido se añadió dicitclohexilcarbodiimida (3,10 gr.; 15 mmol) y ácido ortofosfórico (160 mg., 2 mmol),

20. y la mezcla fue dejada con agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió entonces una solución de ácido oxálico (3 gr.) en metanol (20 ml.) para destruir el exceso de carbodiimida, y se continuó la agitación durante 30 minutos.

25. Se añadió entonces acetato de etilo (150 ml.), y la solución resultante fue lavada con carbonato de hidrógeno sódico acuoso saturado (2 x 50 ml.) y agua (50 ml.), se secó y evaporó para

30. dar 1,9 gr. de un residuo oleoso. Este último fue disuelto en metanol (40 ml.) y se añadió carbonato potásico (1,2 gr.). Después de la agitación durante 1 hora, se evaporó el metanol en vacío, y se añadió éter (100 ml.) y ácido clorhídrico 4 N

(50 ml.) al residuo. La fase orgánica fue lavada con agua — (2 x 50 ml.), secada y evaporada en vacío. El residuo oleoso fue purificado por cromatografía de columna seca sobre gel — de sílice (ciclohexano:acetato de etilo, 7:3) para dar el ácido 3-gusto-16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico en forma de cristales incoloros, recogidos a partir del éter, con un punto de fusión de 200-203°C.

Ejemplo 35

Ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropilsulfinilfusídico.

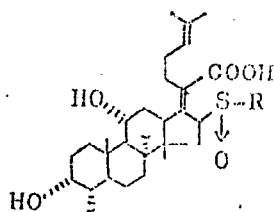
10. Se añadió metaperóxido sódico (6 gr.; 28 mmol) en 500 ml. de agua a una solución de ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico (10,0 gr.; 18,3 mmol) en una mezcla de metanol (200 ml.) e hidróxido sódico acuoso 2 N (10 ml.). Después de permanecer en reposo durante 1,5 horas, la solución resultante fue acidificada con ácido clorhídrico acuoso 4 N (7,5 ml.), haciendo que se precipitara un producto cristalino. Los cristales fueron separados por filtración, lavados con agua (50 ml.), y secados para dar 10,0 gr. del producto deseado, con un punto de fusión de 158-159°C. Los cristales así obtenidos fueron transformados en otra modificación cristalina por tratamiento con acetato de etilo hirviendo (400 ml.). Después del enfriamiento a 0°C, el producto fue separado por filtración lavado con éter (50 ml.), y secado para dar 9,04 gr. de ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropilsulfinilfusídico puro, con un punto de fusión de 179-181°C.

Ejemplos 36-41

30. Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 35 y sustituyendo los 16 β -tioéteres del ácido 16-deacetoxifusídico relacionados en la Tabla XII por el ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico, se prepararon los sulfóxidos indi-

dados en la Tabla XII.

Tabla XII.



5.

10.

Ejemplo	tioéter del ácido 16-deacetoxi-fusídico	R	Punto de fusión (°C)
36	16 β -metiltioéter	CH ₃	151-156
37	16 β -etiltioéter	CH ₂ CH ₃	158-162,5
38	16 β -t-butiltioéter	C(CH ₃) ₃	164-167
39	16 β -(2'-hidroxietiltio)éter	CH ₂ CH ₂ OH	163-168
40	16 β -(2'-azidoetiltio)éter	CH ₂ CH ₂ N ₃	141-147
41	16 β -feniltioéter.	C ₆ H ₅	Amorfo.

15.

Ejemplo 42

Acido 16-deacetoxi-16 β -isopropilsulfinil-24,25-dihidrofusídico.

20. Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 35 y sustituyendo el ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropiltio-24,25-dihidrofusídico por el ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico, se preparó el ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropilsulfinil-24,25-dihidrofusídico en forma de cristales incoloros, con un punto de fusión de 184-186°C.

25.

Ejemplo 43

Acido 16-deacetoxi-3-quetto-16 β -isopropilsulfinilfusídico.

30. Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 35 y sustituyendo el ácido 16-deacetoxi-3-quetto-16 β -isopropiltiofusídico por el ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico se preparó el ácido 16-deacetoxi-3-quetto-16 β -isopro-

pilsulfinilfusídico en forma de cristales incoloros, con un punto de fusión de 158-161°C.

Ejemplo 44

Ácido 11-queto-16-deacetoxi-16 β -isopropilsulfinilfusídico.

5. A una solución de ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropil sulfinilfusídico (1,1 gr.; 2 mmol) en 5 ml. de piridina se añadió anhídrido acético (0,8 ml.; 8,5 mmol). Después de permanecer en reposo durante 48 horas a temperatura ambiente, se añadió 1 ml. de agua a la solución, que después de una hora -
10. adicional fue diluida con 50 ml. de acetato de etilo, lavada dos veces con ácido clorhídrico 4 N y dos veces con agua, se- cada, y evaporada para dar 940 mg. de ácido 3-O-acetil-16-dea- cetoxi-16 β -isopropilsulfinilfusídico cristalino recogido a - partir de éter, con un punto de fusión de 176-178°C.
15. A una suspensión de 770 mg. de este producto en ace- tona (100 ml.) se añadió reactivo Jones (0,78 ml.). Después - de permanecer en reposo durante 10 minutos a temperatura em- biente, se añadió agua (100 ml.) a la mezcla de reacción, y la solución resultante fue concentrada en vacío en 125 ml. hacien- do que se precipitara el ácido 3-O-acetil-11-queto-16-deaceto- xi-16 β -isopropilsulfinilfusídico en forma de cristales inco- loros, que fueron separados por filtración, lavados con agua y secados para dar 570 mg.; punto de fusión 151-160°C.
25. Se disolvieron 400 mg. de este producto en una mez- cla de etanol (20 ml.) e hidróxido sódico acuoso 2 N (2 ml.), y se dejaron a temperatura ambiente durante 6 días. Se añadió entonces ácido clorhídrico acuoso 4 N (2 ml.) con agitación - para precipitar el producto deseado en forma de cristales inco- loros, que fueron recogidos, lavados con agua (15 ml.), y se- cados para dar 230 mg., con un punto de fusión de 174-178°C.
- 30.

La recristalización a partir de acetato de etilo dio el ácido 11-queteto-16-deacetoxi-16 β -isopropilsulfinilfusídico puro, con un punto de fusión de 181-183°C.

Ejemplo 45

5. Ácido 3,11-diqueto-16-deacetoxi-16 β -isopropilsulfinilfusídico.

10. A una solución de ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico (500 mg.; 0,94 mmol) en 100 ml. de acetona se añadió 1,6 ml. de reactivo Jones. Después de permanecer en reposo a temperatura ambiente por espacio de 10 minutos, se añadieron 100 ml. de agua con agitación a la mezcla de reacción. El precipitado blanco que se formó fue separado por filtración, lavado con agua y secado para dar 450 mg. de una mezcla de --

15. ácido 3,11-diqueto-16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico y -- el producto deseado.

20. Los cristales fueron disueltos en éter caliente -- (20 ml.) y por enfriamiento a 0°C se precipitó el ácido 3,11-diqueto-16-deacetoxi-16 β -isopropilsulfinilfusídico puro. Los cristales fueron separados por filtración, lavados con éter -- frío y secados para dar 60 mg., con un punto de fusión de 154-162°C.

Ejemplo 46

Ácido 16-deacetoxi-16 β -stoxifusídico.

25. Se añadió carbonato de plata (16,55 gr.; 60 mmol) -- a una suspensión de éster fenacílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -bromofusídico (20,94 gr.; 30 mmol) en etanol -- (300 ml.), y, una vez protegida de la luz, la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. El material insoluble fue separado por filtración y lavado con etanol (2 x

30. 30 ml.). Al filtrado y a los productos de lavado combinados --

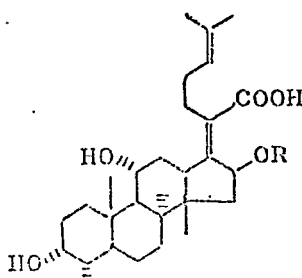
- se añadió hidróxido sódico acuoso 5 N (120 ml.), y la mezcla fue tratada en reflujo durante 2 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mayor parte del etanol fue retirada en vacío, y al residuo se añadió acetato de etilo (150 ml.) y agua (100 ml.). La mezcla agitada fue acidificada con ácido clorhídrico 4 N, se separó la fase orgánica, y la fase acuosa fue extraída nuevamente con acetato de etilo (50 ml.). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua, secados y evaporados en vacío para dar un residuo oleoso, que se cristalizó a partir de éter diisopropílico. Los cristales incoloros así obtenidos fueron recogidos, lavados con éter diisopropílico, y secados para dar 5,42 gr. de ácido 16-deacetoxi-16 β -etoxifusídico, con un punto de fusión de 169-171°C. Después de trabajar el licor madre, se obtuvo 2,20 gr. más del compuesto deseado, con un punto de fusión de 168-170°C. Dos recristalizaciones a partir de metanol-éter diisopropílico dieron el compuesto analíticamente puro, con un punto de fusión de 177-178°C.

Ejemplos 47-49

20. Ácidos 16-deacetoxi-16 β -alquilofoxifusídicos.

Sustituyendo los alcoholes relacionados en la Tabla XIII por el etanol del procedimiento del ejemplo 46, se obtuvieron los ácidos 16-deacetoxi-16 β -alquilofoxifusídicos indicados en la Tabla XIII.

25. Tabla XIII:



Ejemplo	Alcohol	Compuesto resultante	
		R	Punto de fusión (°C).
5. 47	metanol	CH ₃	175-176
48	2,2,2-trifluoroetanol	CH ₂ CF ₃	202-203
49	Hexanol-(1)	CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	amorfo

Ejemplo 50

Ácido 16-deacetoxi-16^β-(2'-fluoroetoxi)fusídico.

10. A una solución de éster benzoiloximetílico del ácido 3-O-formil-16-deacetoxi-16^β-bromofusídico (8,75 gr.; 12,5 mmol) en 2-fluoroetanol (25 ml.) se añadió carbonato de plata (6,89 gr.; 25 mmol), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente y en ausencia de luz durante 16 horas. El material insoluble fue separado por filtración, lavado dos veces con éter, y el filtrado y los productos de lavado combinados fueron evaporados hasta la sequedad en vacío. El aceite residual, conteniendo el éster benzoiloximetílico del ácido 3-O-formil-16-deacetoxi-16^β-(2'-fluoroetoxi)fusídico crudo, fue disuelto en metanol (85 ml.), se añadió carbonato potásico (3,46 gr.; 25 mmol), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mayor parte del disolvente fue retirada por evaporación en vacío, y al residuo se añadió agua (100 ml.) y éter (100 ml). Después de la acidificación de la mezcla agitada con ácido clorhídrico 4 N, la capa orgánica fue separada, la capa acuosa fue extraída nuevamente con éter (50 ml.), y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua hasta hacerlas neutras. Con el fin de separar el derivado ácido desecado de la zona del ácido 16-deacetilfusídico, que se formó como subproducto, la solución etérea obtenida más arriba fue extraída --
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

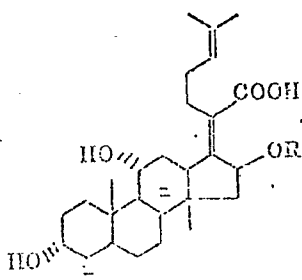
- con hidróxido sódico 0,5 N (3 x 50 ml.) y lavada con agua (3 x 25 ml.). A las fases acuosas combinadas con los productos -- de lavado se añadió éter (100 ml), y la mezcla agitada fue aci-
5. dificada con ácido clorhídrico 4 N. Después de la separación de la capa orgánica, la capa acuosa fue extraída con éter -- (50 ml.), y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua hasta hacerlos neutros secados y evaporados en vacío. El residuo amorfo resultante fue disuelto en éter diisopropí-
10. lico (30 ml.), y por raspado se precipitó un producto cristalino. Después de mantenerlo en el refrigerador durante la noche, los cristales se separaron por filtración, se lavaron -- con éter diisopropílico, y se secaron para dar 2,32 gr. de -- ácido 16-deacetoxi-16 β -(2'-fluoroetoxi) fusídico, con un pun-
15. to de fusión de 158-160°C. A partir del licor madre se obtuvo 0,48 gr. más del compuesto deseado, con un punto de fusión de 155-159°C. Dos recrystalizaciones a partir de metanol-éter -- diisopropílico dieron el producto analíticamente puro, con un punto de fusión de 162-163°C.

Ejemplos 51-52

20. Ácidos 16-deacetoxi-16 β -alquiloixifusídicos.

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 50, pero -- sustituyendo los alcoholes relacionados en la Tabla XIV por el 2-fluoroetanol, se obtuvieron los ácidos 16-deacetoxi-16 β -
--alquiloixifusídicos indicados en la Tabla XIV.

25. Tabla XIV:



		Compuesto resultante		
Ejemplo	Alcohol	R	Punto de fusión (°C).	
5.	51	2-Acetoxietanol	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	179-182
	52	1,3-Difluoropropanol-(2)	$\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})_2$	169-171

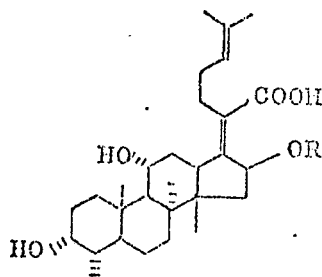
Ejemplos 53-62

16 β -Ésteres del ácido 16-deacetoxifusídico.

10. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 50, pero sustituyendo el éster acetoximetílico del ácido 16-deacetoxi-16 α -bromofusídico por el éster benzoiloximetílico del ácido 3-O-formil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico y los alcoholes relacionados en la Tabla XV por el 2-fluorooctanol, se obtuvieron
15. los 16 β -ésteres del ácido 16-deacetoxifusídico indicados en la Tabla XV.

Tabla XV:

20.



25.

30.

.../...

Ejemplo	Alcohol	Compuesto resultante			
		R	Punto de fusión (°C).		
5.	53	Isopropanol	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	189-190	
	54	Terc-Butanol	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	179-180	
	55	2,2-Dicloroetanol	CH_2CHCl_2	181-182	
	56	2,2,2-Tricloroetanol	CH_2CCl_3	212-213	
	10.	57	1,3-Difluoropropanol-(2)	$\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})_2$	169-171
		58	1,3-Diacetoxipropanol-(2)	$\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$	Amorfo
59		Alcohol alílico	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	154-156	
	60	2-Butenol-(1)	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	128-135 (desc.)	
15.	61	2-Propinol-(1)	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	134-136	
	62	Ciclopentanol	ciclopentilo	188-189	

Ejemplo 63

Ácido 16-deacetoxi-16^b-etoxi-24,25-dihidrofusídico.

20. A. Ester pivaloiloximetílico del ácido 3-O-acetil-16-epideacetil-24,25-dihidrofusídico.

25. A una solución de ácido 3-O-acetil-16-epideacetil-24,25-dihidrofusídico (31,12 gr.; 60 mmol) en dimetilformamida (250 ml.) se añadió trietilamina (11,92 ml.; 84 mmol) y, después de la agitación durante 15 minutos, se añadió pivalato de clorometilo (17,76 ml.; 120 mmol). Después de la agitación durante 20 horas a temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con acetato de etilo (750 ml.) y lavada completamente con agua (4 x 250 ml., 2 x 50 ml.) para retirar el material de partida que no había reaccionado y la mayor parte de la dimetilformamida. La fase orgánica fue secada y evaporada en va

30.

- cio para dar 42 gr. de un residuo oleoso. El residuo fue disuelto en éter (50 ml.), se añadió éter de petróleo (200 ml.), y se agitó la mezcla durante 2 horas. El precipitado cristalino así obtenido fue separado por filtración, lavado con éter:
5. éter de petróleo 1:4. El filtrado y los productos de lavado combinados fueron evaporados hasta la sequedad en vacío para dar 36 gr. de éster pivaloiloximetílico del ácido 3-O-acetil-epideacetil-24,25-dihidrofusídico crudo bajo forma de espuma que no pudo cristalizar.
10. B. Ester pivaloiloximetílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -metanosulfoniloxi-24,25-dihidrofusídico.
15. A una solución agitada de éster pivaloiloximetílico del ácido 3-O-acetil-16-epideacetil-24,25-dihidrofusídico crudo (30 gr.; conteniendo ~45 mmol de compuesto puro) en una mezcla de cloruro de metileno (75 ml) y piridina (75 ml) se añadió por goteo a -20°C una solución de cloruro de metano sulfonilo (13,8 ml.; ~180 mmol) en cloruro de metileno (25 ml.). Una vez terminada la adición (unos 15 minutos), se agi
20. tó la mezcla a -15°C durante 1,5 horas y luego se la mantuvo en el refrigerador durante la noche. Se añadió hielo (unos 15 gr.) y, después de agitarla durante 0,5 hora, la mezcla fue vertida en una mezcla de éter (250 ml.) y agua (100 ml.) y sacudida vigorosamente. La capa orgánica fue separada y la
25. fase acuosa extraída nuevamente con éter (100 ml.). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, ácido clorhídrico 4 N (para retirar la piridina), cloruro sódico acuoso saturado, bicarbonato sódico acuoso 0,5 M, y una vez más cloruro sódico acuoso saturado, secadas y evaporadas en vacío para
30. dar 28,5 gr. de éster pivaloiloximetílico del ácido 3-O-acetil-

16-deacetoxi-16 α -metanosulfoniloxi-24,25-dihidrofusídico cru-
do en forma de espuma amarillenta que no pudo cristalizar. El
producto relativamente inestable fue usado para el paso si-
guiente sin más purificación:

5. IR (KBr): 1170 y 1365 cm^{-1} .

C. Ester pivaloiloximetílico del ácido 3-O-acetil-16-
deacetoxi-16 β -etoxi-24,25-dihidrofusídico.

Se agitó una solución de éster pivaloiloximetílico
del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -metanosulfoniloxi-24,
10. 25-dihidrofusídico (2,6 gr.) en etanol (25 ml.) a 60-65 $^{\circ}\text{C}$. du-
rante 2 horas. Se añadió agua (100 ml.), y la mezcla fue ex-
traída con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgá-
nicos combinados fueron lavados con agua, secados y evapora-
dos en vacío para dar 1,98 gr. de una goma amarillenta. El -
15. residuo fue purificado por cromatografía de columna seca so-
bre gel de sílice (ciclohexano:acetato de etilo 85:15) para -
dar 0,72 gr. de éster pivaloiloximetílico del ácido 3-O-ace-
til-16-deacetoxi-16 β -etoxi-24,25-dihidrofusídico en forma de
espuma incolora.

20. D. Ácido 16-deacetoxi-16 β -etoxi-24,25-dihidrofusídi-
co.

A una solución del 16 β -etoxi éster descrito más --
arriba en etanol (10 ml.) se añadió hidróxido sódico acuoso --
5 N (2 ml.), y la mezcla fue mantenida a temperatura ambiente
25. durante la noche. Después de la adición de agua (50 ml.), la
mezcla fue acidificada con ácido clorhídrico 4 N y extraída --
con acetato de etilo (2 x 25 ml.). Los extractos orgánicos --
combinados fueron lavados con agua, secados y evaporados en --
vacío para dar 0,52 gr. de un producto amorfo que cristalizó
30. a partir del éter. Los cristales fueron separados por filtra-

- ción, lavados con éter y secados para dar 0,26 gr. del ácido 16-deacetoxi-16 β -etoxi-24,25-dihidrofusídico, con un punto de fusión de 189-191°C. Dos recristalizaciones a partir de éter dieron la muestra analítica, con un punto de fusión de 192-193°C.

Ejemplo 64

Acido 16-deacetoxi-16 β -metoxi-24,25-dihidrofusídico.

- A. Ester pivaloiloximetílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -metoxi-24,25-dihidrofusídico.
10. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 63 A-C, pero sustituyendo el metanol por el etanol, se obtuvo el éster pivaloiloximetílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -metoxi-24,25-dihidrofusídico.
- B. Acido 16-deacetoxi-16 β -metoxi-24,25-dihidrofusídico.
15. co.
- Sustituyendo el éster pivaloiloximetílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -metoxi-24,25-dihidrofusídico por el correspondiente derivado 16 β -etoxi en el procedimiento del ejemplo 63 D, se obtuvo el ácido 16-deacetoxi-16 β -metoxi-24,25-dihidrofusídico, punto de fusión 152-154°C.
- 20.

Ejemplo 65

Acido 16-deacetoxi-16 β -propiloxifusídico.

- A. Ester pivaloiloximetílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -metanosulfoniloxifusídico.
25. Se añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo (4,6 ml.; ~60 mmol) en cloruro de metileno (10 ml.) por goteo a -20°C a una solución agitada de éster pivaloiloximetílico del ácido 3-O-acetil-16-epideacetilfusídico crudo (10 gr. conteniendo ~15 mmol de compuesto puro) en una mezcla de cloruro de metileno (25 ml.) y piridina (25 ml.), colocada en un
- 30.

- matraz de 250 ml. con tres cuellos, equipado con un termómetro, un embudo de caída, y un tubo de secado. Una vez terminada la adición, se agitó la mezcla a -15°C durante 1,5 horas y luego se mantuvo en un refrigerador durante la noche. Se
5. añadió hielo (unos 5 gr.), y después de la agitación durante 0,5 hora, la mezcla fue vertida en agua (50 ml.) y extraída con éter (2 x 50 ml.). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, ácido clorhídrico 4 N (para retirar la piridina), cloruro sódico acuoso saturado, bicarbonato sódico acuoso 0,5 M, y nuevamente cloruro sódico acuoso saturado, siendo
10. secadas, y evaporadas en vacío para dar 10,6 gr. de éster pivaloiloximetilico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -metanosulfoniloxifusídico crudo en forma de producto amorfo amarillento. El compuesto inestable fue usado para el paso siguiente
15. sin más purificación.

IR (KBr): 1170 y 1355 cm^{-1}

- Usando el método descrito más arriba, pero sustituyendo el cloruro de p-toluenosulfonilo por el cloruro de metanosulfonilo, se preparó el derivado de 16 α -p-toluenosulfonilo
20. correspondiente.

B. Acido 16-deacetoxi-16 β -propiloixifusídico.

- A una solución de éster pivaloiloximetilico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -metanosulfoniloxifusídico crudo (1,42 gr.; ~2 mmol) en propanol-(1) (10 ml.) se añadió trietilamina (0,28 ml.; 2mmol), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 42 horas. Después de la dilución con acetato de etilo (40 ml.), la mezcla fue lavada con agua, ácido clorhídrico diluido, y agua, secada y evaporada en vacío para
25. dar 1,28 gr. de un producto amorfo. Este residuo fue purificado por cromatografía de columna seca sobre gel de sílice (éter
- 30.

de petróleo:acetato de etilo; 33:15) para dar 0,36 gr. de éster pivaloiloximetílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -propiloxifusídico en forma de espuma incolora. El éster anterior fue hidrolizado tratando por reflujo su solución en etanol (5 ml.) con hidróxido sódico acuoso 5 N (1 ml.) durante 2 horas. Después de un procedimiento de trabajo similar al -- descrito en el ejemplo 63 D, se obtuvo el ácido 16-deacetoxi-16 β -propiloxifusídico cristalino, con un punto de fusión de 176-177°C.

10.

Ejemplo 66-70

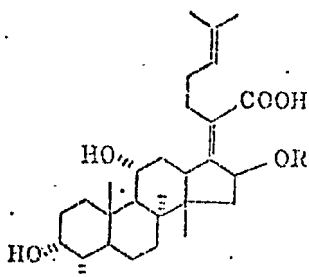
Ácidos 16-deacetoxi-16 β -alquinoxifusídicos.

Sustituyendo los alcoholes relacionados en la Tabla XVI por el propanol-(1) en el procedimiento del ejemplo 65, se obtuvieron los ácidos 16-deacetoxi-16 β -alquinoxifusídicos indicados en la Tabla XVI.

15.

Tabla XVI:

20.



25.

Ejemplo	Alcohol	Compuesto resultante		
		R	Punto de fusión (°C).	
66	Butanol-(1)	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	167-169	
67	iso-butanol	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	159-190	
68	2-metoxietanol	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	163-165	
69	2-cloroetanol	CH ₂ CH ₂ Cl	158-159	
30.	70	alcohol bencílico	CH ₂ C ₆ H ₅	113-119

Ejemplo 71

Acido 16-deacetoxi-16 β -(2'-azidoetoxi)fusídico.

A. Ester fenacílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -(2'-hidroxi-etiloxi)-fusídico.

5. A una solución de éster fenacílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico (13,96 gr.; 20 mmol) en una mezcla 1:1 de mono- y diacetato de glicol etilénico (80ml.) se añadió carbonato de plata (11,03 gr.; 40 mmol). Después de protegerla de la luz, la mezcla fue agitada durante
10. te 3 días a temperatura ambiente. El material insoluble fue separado por filtración y lavado con éter (2 x 20 ml.). Después de retirar el disolvente del filtrado y los productos de lavado combinados a presión reducida, el residuo líquido fue diluido con metanol (320 ml.), se añadió carbonato potásico
15. (5,53 gr.; 40 mmol), y la mezcla fue agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla fue evaporada en vacío, y el residuo oleoso así obtenido fue disuelto en una mezcla de éter (200 ml.) y agua (200 ml.). Después de la acidificación de la mezcla agitada con ácido clorhídrico diluido, se separó
20. la fase orgánica y la fase acuosa fue extraída nuevamente con éter (100 ml.). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua hasta hacerlos neutros, secados, y evaporados en vacío. El residuo amorfo amarillento así obtenido fue purificado por cromatografía de columna seca sobre gel de sílice.
25. (éter de petróleo:acetato de etilo; 6:4) para dar 5,54 gr. del compuesto desecado en forma de polvo amorfo incoloro incapaz de cristalizar.

B. Ester fenacílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -(2'-bromoetoxi)fusídico.

30. Se añadió bromuro de fenil N,N-dimetilformimidato -

- (4,6 gr.; ~20 mmol) a una solución de éster fenacílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -(2'-hidroxi-etiloxi)fusídico - (4,21 gr.; 6,2 mmol) en dimetilformamida (25 ml.), y la mezcla fue agitada durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la dilución con éter (100 ml.), la mezcla fue lavada con agua (4 x 25 ml.), y la fase orgánica restante fue secada y evaporada en vacío. El residuo oleoso así obtenido fue purificado por cromatografía de columna seca sobre gel de sílice (éter de petróleo-acetato de etilo; 85:15) para dar 3,16 gr. de éster fenacílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -(2'-bromoetoxi)fusídico en forma de producto amorfo incoloro.
- C. Éster fenacílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -(2'-azidoetoxi)fusídico.

- Se agitó una solución de éster fenacílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -(2'-bromoetoxi)fusídico (1,04 gr.; 1,4 mmol) y azida de litio (0,34 gr.; 7 mmol) en dimetilformamida (20 ml.) durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla fue diluida con éter (80 ml.), lavada con agua (4 x 20 ml.), y la fase orgánica fue secada y evaporada en vacío para dar 0,97 gr. del compuesto deseado en forma de espuma. IR (KBr): 2100 cm^{-1} ($-\text{N}_3$).

- D. Ácido 16-deacetoxi-16 β -(2'-azidoetoxi)fusídico.
- A una solución de éster fenacílico del ácido 3-O-acetil-16-deacetoxi-16 β -(2'-azidoetoxi)fusídico (0,95 gr. - 1,34 mmol) en etanol (20 ml.) se añadió hidróxido sódico acuoso 5 N (2,7 ml.), y la mezcla fue agitada durante 18 horas a temperatura ambiente. El disolvente fue retirado en vacío, y el residuo oleoso resultante fue disuelto en agua (40 ml.) y extraído con éter (20 ml.). La fase acuosa fue separada, acidificada con ácido clorhídrico diluido, y el precipitado oleo

- so que se formó fue extraído dos veces con éter. Los extractos etéreos combinados fueron lavados con agua, secados, y evaporados para dar 0,8 gr. de un producto amorfo que cristalizó a partir de éter diisopropílico para dar 0,41 gr. de ácido 16-deacetoxi-16 β -(2'-azidoetoxi)fusídico, con un punto de fusión de 179-182°C. Dos recristalizaciones a partir del mismo disolvente dieron el compuesto analíticamente puro, con un punto de fusión de 184-185°C.

Ejemplo 72

10. Ácido 16-deacetoxi-16 β -etoxi-24,25-dihidrofusídico.

A. Ester bencilico del ácido 16-deacetoxi-16 β -etoxifusídico.

- A una solución de éster bencilico del ácido 16-deacetoxi-16 α -bromofusídico (3,14 gr.; 5 mmol) en etanol (25 ml.) se añadió carbonato de plata (2,76 gr.; 10 mmol), y después de protegerla de la luz, la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. El material insoluble fue separado por filtración, lavado con etanol (2 x 5 ml.), y el filtrado y los productos de lavado combinados fueron evaporados en vacío. El residuo amorfo así obtenido fue purificado por cromatografía de columna seca sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo; 60:40) para dar 1,66 gr. del compuesto deseado en forma de espuma incolora.

B. Ácido 16-deacetoxi-16 β -etoxi-24,25-dihidrofusídico.

- Se añadió 10% de catalizador de paladio sobre carbono (0,4 gr.) a una solución de éster bencilico del ácido 16-deacetoxi-16 β -etoxifusídico (1,2 gr.; 2 mmol) en etanol (20 ml.), y la mezcla fue sacudida en una atmósfera de hidrógeno durante 40 minutos. El catalizador fue separado por filtración, lavado con etanol, y el filtrado y los productos de lavado combinados

fueron evaporados en vacío. El residuo resultante fue cristalizado a partir de éter para dar 0,92 gr. de ácido 16-deacetoxi-16 β -stoxi-24,25-dihidrofusídico, con un punto de fusión de 191-192°C.

5.

Ejemplo 73

Acido 16-deacetoxi-16 β -(2', 2', 2'-trifluoroetoxi)-24,25-dihidrofusídico.

A una solución de ácido 16-deacetoxi-16 β -(2', 2', 2'-trifluoroetoxi)fusídico (278 mg.; 0,5 mmol) en 96% de etanol (5 ml.) se añadió 10% de catalizador de paladio sobre carbonato cálcico (50 mg.), y la mezcla fue sacudida en una atmósfera de hidrógeno durante 20 minutos. El catalizador fue separado por filtración, lavado con 96% de etanol, y el filtrado y los productos de lavado combinados fueron evaporados hasta la sequedad en vacío. El residuo cristalizó a partir de éter diisopropílico para dar 220 mg. del compuesto deseado, con un punto de fusión de 204-205°C. La recristalización a partir del mismo disolvente dio la muestra analítica, con un punto de fusión de 204-205°C.

10.

Ejemplo 74

Acido 16-deacetoxi-16 β -(2'-fluoroetoxi)-24,25-dihidrofusídico.

Sustituyendo el ácido 16-deacetoxi-16 β -(2'-fluoroetoxi)fusídico por el ácido 16-deacetoxi-16 β -(2', 2', 2'-trifluoroetoxi)fusídico en el procedimiento del ejemplo 73, se obtuvo el ácido 16-deacetoxi-16 β -(2'-fluoroetoxi)-24,25-dihidrofusídico, con un punto de fusión de 180-182°C.

25.

Ejemplo 75

Acido 11-quetoxi-16-deacetoxi-16 β -stoxifusídico.

30.

A una suspensión de éster fenacílico del ácido - -

3-0-acetil-11-queto-16-deacetoxi-16 α -bromofusídico (5,57 gr. 8 mmol) en etanol (60 ml.) se añadió carbonato de plata (4,41 gr.; 16 mmol), y , después de protegerla de la luz, la mezcla fue agitada durante 18 horas a temperatura ambiente. El material insoluble fue separado por filtración y lavado con etanol (2 x 20 ml). El filtrado y los productos de lavado combinados que contenían el éster fenacílico del ácido 3-0-acetil-11-queto-16-deacetoxi-16 β -etoxifusídico crudo fueron diluidos con etanol (80 ml.), se añadió hidróxido sódico acuoso 5 N (32 ml.), y la mezcla fue agitada durante 20 horas a temperatura ambiente. El disolvente fue retirado en vacío, el aceite residual se añadió agua (100 ml.) y éter (100 ml.), y la mezcla agitada fue acidificada por adición de ácido clorhídrico 4N. La fase orgánica fue separada, la fase acuosa fue extraída nuevamente con éter (100 ml), y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua hasta hacerlos neutros, y evaporados en vacío. El residuo oleoso resultante fue purificado por cromatografía de columna seca sobre gel de sílice (éter:éter de petróleo:ácido acético, 50:50:0,5), y el producto amorfo amarillento así obtenido fue cristalizado a partir de éter diisopropílico para dar 2,12 gr. de ácido 11-queto-16-deacetoxi-16 β -etoxifusídico, con un punto de fusión de 166-167°C. - La recristalización a partir de éter-éter diisopropílico dio la muestra analítica con un punto de fusión de 167-168°C.

25.

Ejemplo 76

Ácido 11-queto-16-deacetoxi-16 β -(2'-fluoroetoxi)fusídico.

30. Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 75 pero sustituyendo el 2-fluoroetanol por el etanol, se obtuvo el ácido 11-queto-16-deacetoxi-16 β -(2'-fluoroetoxi)fusídico en forma de polvo amorfo incoloro. El compuesto pudo ser - -

transformado en una sal sódica cristalina (véase el ejemplo 88).

Ejemplo 77

Ácido 3,11-diqueto-16-deacetoxi-16 β -etoxifusídico.

- Se añadió reactivo de Jones (12,0 ml.) por goteo a
5. 15°C a una solución agitada de ácido 16-deacetoxi-16 β -etoxi-
fusídico (10,24 gr. del semihidrato; 20 mmol) en acetona - -
(200 ml.). Una vez terminada la adición, se retiró el baño de
enfriamiento, y la mezcla fue agitada durante 30 minutos a tem-
peratura ambiente. A la mezcla se añadió éter (300 ml.) y agua
10. (200 ml.), y se continuó la agitación durante 15 minutos. La
capa orgánica fue separada, la fase acuosa fue extraída nueva-
mente con éter (100 ml.), y los extractos orgánicos combina-
dos fueron lavados con agua hasta hacerlos neutros, y secados.
Por concentración de la solución etérea a 100 ml. aproximada-
15. mente, comenzó la cristalización de un producto incoloro. Des-
pués de mantenerlo en el refrigerador durante la noche, se re-
cogieron los cristales, se lavaron con éter, y se secaron pa-
ra dar 7,02 gr. de ácido 3,11-diqueto-16-deacetoxi-16 β -etoxi-
fusídico, con un punto de fusión de 185-187°C. La concentra-
20. ción del licor madre dio otros 0,84 gr. del compuesto desea-
do. La muestra analítica, con un punto de fusión de 187-188°C
fue obtenida por recristalización a partir de cloruro de meti-
leno-éter diisopropílico.

Ejemplo 78

25. Ácido 3-queto-16-deacetoxi-16 β -etoxifusídico.

- Se trató en reflujo una mezcla de ácido 3,11-diqueto-
to-16-deacetoxi-16 β -etoxifusídico (6,05 gr.; 12,14 mmol), --
2-etil-2-metil dioxolano(-1,3) (60 ml.), y ácido p-toluenosul-
fónico (0,24 gr.) durante 40 minutos sobre un baño de calenta-
30. miento eléctrico. Después del enfriamiento a temperatura am--

biente, se añadió éter (200 ml.) y piridina (0,5 ml.), y la mezcla fue lavada con agua (4 x 50 ml.). La fase orgánica fue se cada y evaporada en vacío para dar 7,06 gr. del quetal 3-etilénico crudo del ácido 3,11-diqueto en forma de goma, que fue in capaz de cristalizar.

5. A una solución agitada del residuo anterior en etanol (140 ml.) se añadió a 5°C borohidruro sódico sólido (2 gr.) en porciones. Una vez terminada la adición, se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla fue agitada durante 45 minutos a
10. temperatura ambiente. La mezcla fue neutralizada con ácido acético, se añadió agua (420 ml.), y el precipitado oleoso que se formó fue extraído con éter (2 x 150 ml.). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (4 x 25 ml.), se
15. fue cristalizado a partir de éter-éter diisopropílico para dar 3,12 gr. del quetal 3-etilénico del ácido 3-quetto-16-deaceto-16 β -etoxifusídico, con un punto de fusión de 166-169°C. La concentración del licor madre dio otros 2,04 gr. del compuesto desecado, con un punto de fusión de 166-169°C. Dos re-
20. cristalizaciones a partir de cloruro de metileno-éter diisopropílico dieron la muestra analítica, con un punto de fusión de 171-172°C.

- Una solución de quetal 3-etilénico del ácido 3-quetto-16-deaceto-16 β -etoxifusídico (3,98 gr.; 7,3 mmol) en metanol (40 ml.) fue acidificada con ácido clorhídrico 2 N (2 ml.) y tratada en reflujo durante 20 minutos sobre el baño de vapor. Después del enfriamiento, se añadió agua (160 ml.), y el precipitado oleoso que se formó fue extraído con éter (2 x 100 ml.). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua
30. hasta hacerlos neutros, secados y evaporados en vacío. El re-

siduo amorfo resultante fue cristalizado a partir de éter para dar 2,94 gr. de ácido 3-quetó-16-deacetoxi-16 β -etoxifusídico, con un punto de fusión de 175-177°C. La recristalización a partir del mismo disolvente elevó el punto de fusión a 177-

5. 179°C.

Ejemplo 79

Ester β -dietilaminoetilico del ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropilsulfinilfusídico.

A una solución de la sal sódica del ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropilsulfinilfusídico (320 mg.; 0,5 mmol) en 2 ml. de dimetilformamida se añadió cloruro de β -(dietilamino)-etilo (0,08 ml.; 0,55 mmol). Comenzó a precipitarse un producto cristalino cuando se dejó esta mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió entonces agua (5 ml.), y el producto fue separado por filtración, lavado con 5 ml. de agua y secado para dar 310 mg. de éster β -dietilaminoetilico del ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropilsulfinilfusídico, con un punto de fusión de 156-158°C.

Ejemplo 80

20. Ester acetoximetilico del ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropilsulfinilfusídico.

A una solución de la sal sódica del ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropilsulfinilfusídico (320 mg.; 0,5 mmol) en 2 ml. de dimetilformamida se añadió acetato de clorometilo (0,05 ml.; 0,55 mmol). Después de permanecer en reposo durante 25 horas a temperatura ambiente, se añadió etanol (5 ml) y agua (5 ml.) para precipitar el producto desecado en forma de cristales incoloros, que fueron separados por filtración, lavados con agua (5 ml.), y secados para dar 290 mg.; punto de fusión 151-153°C. La recristalización a partir de acetato de

30.

etilo-éter de petróleo elevó el punto de fusión a 152-154°C.

Ejemplo 81

Ester acetoximetílico del ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico.

5. Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo - 80 y sustituyendo el ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico por el ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropilsulfinilfusídico, se preparó el éster acetoximetílico del ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico en forma de cristales incoloros con un
10. punto de fusión de 77-83°C.

Ejemplos 82-89

Sales sódicas de 16 β -éteres, 16 β -tioéteres y compuestos de 16 β -alquilsulfinilo del ácido 16-deacetoxifusídico y sus derivados 3- y 11-quetos.

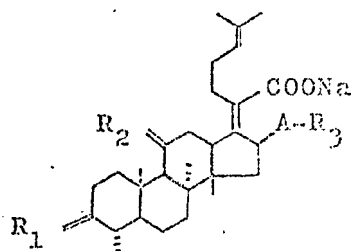
15. Se obtuvieron las sales sódicas cristalinas de los compuestos descritos en los ejemplos 1, 35, 46, 48, 50, 75, 76, y 78 por el siguiente procedimiento: Se valoró una solución - del ácido correspondiente (10 mmol) en metanol (25 ml.) con - hidróxido sódico metanólico 2 N usando fenolftaleína como indi-
20. cador. Después de la evaporación hasta la sequedad en vacío, el residuo oleoso o amorfo así obtenido fue recogido en ace-- tona (unos 100 ml.), la solución resultante fue concentrada aproximadamente a la mitad de su volumen, y mediante raspado
25. comenzó a cristalizar la sal sódica deseada. La mezcla fue man- tenida durante 2 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se recogieron los cristales, se lavaron con acetona, y - se secaron para dar la sal sódica pura del compuesto deseado.

- Las sales sódicas preparadas por este método están relacionadas en la Tabla XVII. Los datos de microanálisis, --
30. IR- y NMR obtenidos con estos compuestos están de acuerdo con

su estructura.

Tabla XVII.

5.



10.

Ejemplo	R ₁	R ₂	A	R ₃	Acido descrito en el ejemplo	
82	H, α-OH	H, α-OH	S	CH(CH ₃) ₂	1	
83	H, α'-OH	H, α-OH	S=O	CH(CH ₃) ₂	35	
84	H, α'-OH	H, α-OH	0	CH ₂ CH ₃	46	
85	H, α'-OH	H, α'-OH	0	CH ₂ CF ₃	48	
86	H, α'-OH	H, α-OH	0	CH ₂ CH ₂ F	50	
15.	87	H, α'-OH	0	0	CH ₂ CH ₃	75
88	H, α'-OH	0	0	0	CH ₂ CH ₂ F	76
89	0	H, α'-OH	0	0	CH ₂ CH ₃	78

Ejemplo 90

20. Sal potásica del ácido 16-deacetoxi-16β-(2'-hidroxietoxi)-fusídico.

Se valoró una solución de ácido 16-deacetoxi-16β-(2'-hidroxietoxi) fusídico (2,64 gr.; 5 mmol, calculado como el semihidrato) en metanol (10 ml.) contra fenolftaleína con hidróxido potásico metanólico 2 N. Después de la evaporación hasta la sequedad en vacío, el residuo amorfo así obtenido -- fue disuelto en metanol (2,5 ml.), se añadió acetona (60 ml), y la mezcla fue concentrada a 15 ml. aproximadamente con presión reducida. Los cristales incoloros precipitados por raspado fueron separados por filtración, lavados con acetona, y

secados para dar 2,32 gr. del compuesto deseado.

Ejemplo 91

Acido 16-deacetoxi-3-queto-16 β -isopropiltio-24,25-dihidrofusídico.

5. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 34 y sustituyendo el éster acetoximetílico del ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropiltio-24,25-dihidrofusídico por el éster acetoximetílico del ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico, se preparó el ácido 16-deacetoxi-3-queto-16 β -isopropiltio-24,25-dihidrofusídico.
- 10.

Ejemplo 92

Acido 11-queto-16-deacetoxi-16 β -(2', 2', 2'-trifluoroetoxi) fusídico.

15. Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 75 pero sustituyendo el 2,2,2-trifluoroetanol por el etanol, se obtuvo el ácido 11-queto-16-deacetoxi-16 β -(2', 2', 2'-trifluoroetoxi) fusídico.

Ejemplo 93

Crema

20.	Acido 16-deacetoxi-16 β -isopropiltio-24,25-dihidrofusídico.....	20 gr.
	Petrolato.....	150 gr.
	Parafina líquida.....	150 gr.
	Espermaceti.....	50 gr.
25.	Monopalmitato de sorbitán.....	50 gr.
	Monopalmitato de sorbitán polioxietilénico.....	50 gr.
	Agua.....	<u>530 gr.</u>
		1000 gr.

30. Se calienta petrolato, parafina, espermaceti, monopalmitato -

de sorbitán, y monopalmitato de sorbitán polioxietilénico a 70°C y se añade lentamente el agua a 72°C con agitación. Se continua la agitación hasta que se enfríe la crema. Se tritura el ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropiltio-24,25-dihidrofusídico en la base de crema y se homogeneiza usando un triturador de rodillos. Se llena la crema en tubos flexibles de aluminio lacado.

Ejemplo 94

Unguento

10.	Sal Sódica del ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico.....	20 gr.
	Parafina líquida.....	138 gr.
	Cetanol.....	4 gr.
	Lanolina anhidra.....	46 gr.
15.	Petrolato.....	<u>792 gr.</u>
		1000 gr.

Se funde parafina, cetanol, lanolina, y petrolato a 70°C. Después del enfriamiento por debajo de 40°C, se tritura la sal sódica del ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico. Se llena el unguento en tubos flexibles de aluminio lacado.

Ejemplo 95

Unguento

	Sal sódica del ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropilsulfonilfusídico.....	10 gr.
	Parafina líquida.....	138 gr.
25.	Cetanol.....	4 gr.
	Lanolina anhidra.....	46 gr.
	Petrolato.....	<u>802 gr.</u>
		1000 gr.

Se funde parafina, cetanol, lanolina, y petrolato a 70°C. Después del enfriamiento por debajo de 40°C, se tritura la —

sal sódica del ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropilsulfinilfusídico. Se llena el ungüento en tubos flexibles y lacados.

Ejemplo 96

Cápsula

5.	Sal sódica del ácido 11-quetoxi-16-deacetoxi-16 β -etoxifusídico.....	250 gr.
	Celulosa microcristalina.....	145 gr.
	Estearato de magnesio.....	<u>5 gr.</u>
		400 gr.

10. Se pasa los ingredientes a través de un tamiz de malla del número 60 y se mezclan durante 10 minutos. Se llena la mezcla en cápsulas de gelatina dura número 00 (Parke Davis & Co.) usando un peso de llenado de las cápsulas de 400 mg.

Ejemplo 97

15. Preparación de tabletas

	Acido 16-deacetoxi-16 β -(2',2',2'-trifluoroetoxi)fusídico.....	250 gr.
	Avicel PH 101.....	120 gr.
	STA-Rx 1500.....	120 gr.
	Estearato de magnesio.....	10 gr.

20. Se mezcla entre sí el ácido 16-deacetoxi-16 β -(2',2',2'-trifluoroetoxi)-fusídico, Avicel y STA-Rx, se tamizan a través de un tamiz de 0,7 mm. y posteriormente se mezclan con el estearato de magnesio. La mezcla es prensada en tabletas de 500 mg. cada una.

25. Ejemplo 98

Preparación de suspensión

	Acido 3-quetoxi-16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico.....	5,00 gr.
	Acido cítrico.....	0,45 gr.
30.	Monohidrogenfosfato sódico.....	0,70 gr.

Ejemplo 98 (continuación)

	Sucrosa.....	25,00 gr.
	Tween 80.....	0,05 gr.
	Sorbato potásico.....	0,20 gr.
5.	Carboximetilcelulosa-Na.....	0,50 gr.
	Agua purificada.....	cantidad su- ficiente pa- ra 100 ml. - de suspensión

- Los cristales son micronizados y suspendidos en --
10. una solución del ácido cítrico, el monohidrogenfosfato sódico, la sucrosa, 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 a los otros ingredientes.
15. La suspensión es homogeneizada en una mezcladora y finalmente se añade agua purificada a un volumen total de 100 ml.

Ejemplo 99

Unguento

	A: Sal sódica del ácido 16-deacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico.....	20 gr.
20.	B: Uno de los esteroides: hidrocortisona, triamcinolona o fluocinolona...	10 gr.
	Parafina líquida.....	138 gr.
	Cetanol.....	4 gr.
	Lanolina anhidra.....	46 gr.
	Petrolato.....	<u>802 gr.</u>
25.		1000 gr.

Se funde parafina, cetanol, lanolina y petrolato a 70°C. Después del enfriamiento por debajo de 40°C, se tritura A y B. Se llena el unguento en tubos flexibles y lacados.

Ejemplo 100

30.	A: Acido 16-deacetoxi-16 β -(2'-fluoroetoxi) fusídico.....	125 gr.
-----	--	---------

Ejemplo 100 (continuación)

- B: Uno de los antibióticos: Amoxicilina, Cefalexina, Rifamicina, Rifampicina, Clindamicina o Lincomicina, Eritromicina, Pivmecillinam..... 125 gr.
- Celulosa microcristalina..... 145 gr.
5. Estearato de magnesio..... 5 gr.
- 400 gr.

Se pasa los ingredientes a través de un tamiz de mallas del número 60 y se mezclan durante 10 minutos. Se llena la mezcla en cápsulas de gelatina dura Nº 00 (Parke Davis & Co.) usando un peso de llenado por cápsula de 400 mg.

Ejemplo 101

Unguento

- A: Tetraciclina..... 15 gr.
15. B: Acido 16-deacetoxi-16 β -etoxifusídico..... 15 gr.
- Parafina líquida..... 138 gr.
- Cetanol..... 4 gr.
- Lanolina anhidra..... 46 gr.
- Petrolato..... 782 gr.
20. Se funde parafina, cetanol, lanolina y petrolato a 70°C. Después del enfriamiento por debajo de 40°C, se tritura A y B. - Se llena el unguento en tubos de aluminio flexibles y lacados.

N O T A

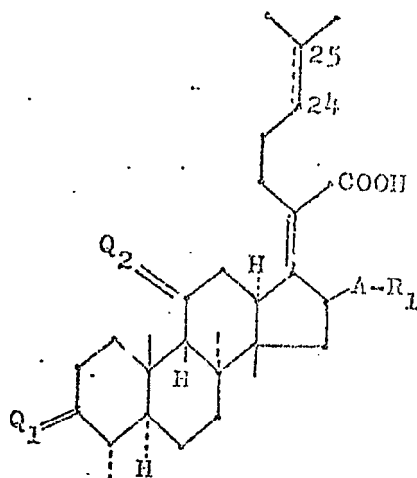
- La Patente de Invención que se solicita por veinte años, para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "PROCESO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 16-ETERES DE DERIVADOS DEL ACIDO FUSIDICO", con Prioridad de las solicitudes de Patente en Inglaterra nº 26989/75, del 25-6-75, y nº 46229/75, del 7-11-75, según las características esenciales de las siguientes:
30. les de las siguientes:


REIVINDICACIONES

12.- Proceso para la preparaci3n de nuevos 16-esteres de derivados del 1cido fusidico, de f3rmula I

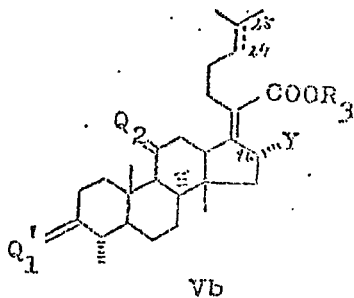
5.

10.



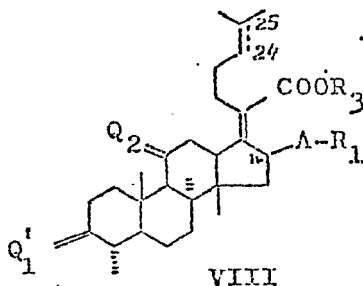
15. en la que el enlace C₂₄₋₂₅ es un enlace sencillo o doble, y --
en la que Q₁ y Q₂ representan  u ox3geno; A representa --
ox3geno, azufre o un radical sulfinilo; R₁ representa un radi-
cal alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 8 1to-
mos de carbono, un radical alquenilo o alquinilo que tiene de
2 a 6 1to-
mos de carbono, un radical cicloalquilo que tiene de
20. 3 a 7 1to-
mos de carbono en el anillo alic3clico, un radical --
arilo, aralquilo o eterocicliclalquilo, o un radical eterocicli-
co que tiene 5 3 6 1to-
mos por anillo y conteniendo 1to-
mos de ox3geno, azufre o nitr3geno, estando opcionalmente todos los
radicales R₁ sustituidos; y las sales farmac3uticamente acep-
25. tables y los 1steres f1cilmente hidrolizables de las mismas,
consistente en reaccionar un compuesto de f3rmula Vb

30.



en la que Q_1' es Q_1 o R_2O $\begin{matrix} H \\ \diagdown \\ \diagup \\ HO \end{matrix}$, siendo R_2 un radical alcanilo, aralcanilo o aroilo; Q_2 es tal como ha sido definido más arriba; Y representa el cloro, bromo o yodo; y R_3 representa un radical alquilo recto o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos

5. de carbono, un radical aralquilo, un radical alcanilo- o aroil metilo, un radical alcanilo- o aroil-oxialquilo, un radical alquinoximetilo o cianometilo; con un compuesto de fórmula VII: R_1-A-H , en la que R_1 es tal como ha sido definido más arriba y A representa el oxígeno o azufre, dando un compuesto de fórmula VIII:



15.

en la que Q_1' , Q_2 , R_1 y R_3 son tal como han sido definidos más arriba, y A es oxígeno o azufre, compuesto que es sometido posteriormente a una hidrólisis, si se desea, y un compuesto de fórmula I, siendo A azufre, es oxidado opcionalmente en un

20. compuesto de fórmula I, siendo A un radical sulfinilo; y el ácido libre puede ser transformado en una sal farmacéuticamente aceptable o un éster fácilmente hidrolizable de la misma.

2ª.- Proceso para la preparación de nuevos 16-eteres de derivados del ácido fusídico, de acuerdo con la reivin

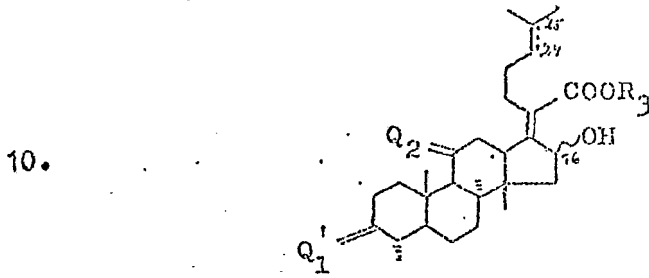
25. dicación 1, en el que se oxida un compuesto de fórmula I, en el que Q_1 y/o Q_2 son $\begin{matrix} H \\ \diagdown \\ \diagup \\ HO \end{matrix}$, en un compuesto de fórmula I en el que Q_1 y/o Q_2 son oxígeno.

3ª.- Proceso para la preparación de nuevos 16-eteres de derivados del ácido fusídico, de acuerdo con la reivindica

30. ción 1, en el que se hidrogena un compuesto de fórmula I, que

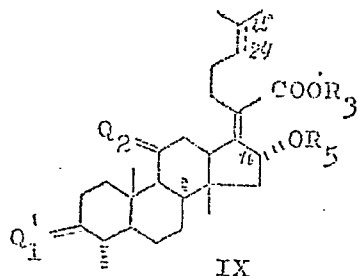
tiene un enlace doble entre C-24 y C-25, en un compuesto de fórmula I que tiene un enlace sencillo entre C-24 y C-25.

4a.- Proceso para la preparación de nuevos 16-eteres de derivados del ácido fusídico, para la preparación de un --
5. compuesto de fórmula I tal como se ha mostrado en la reivindicación 1, en el que R₁ representa un radical arilo y A es -- azufre, consistente en reaccionar un compuesto de fórmula IV,



IV
en la que Q₁, Q₂ y R₃ son tal como han quedado definidos en la reivindicación 1, y el grupo OH en C-16 está orientado en
15. α , con R₁SSR₁, obteniendo así un compuesto de fórmula VIII mostrado en la reivindicación 1, en la que A es azufre y R₁ es arilo y Q₁, Q₂ y R₃ son tal como han quedado definidos en la reivindicación 1, compuesto que es transformado posteriormente en un compuesto de fórmula I tal como ha sido reivindi-
20. cado en la reivindicación 1.

5a.- Proceso para la preparación de nuevos 16-eteres de derivados del ácido fusídico, para la preparación de com-
puestos de fórmula I tal como se ha mostrado en la reivindicación 1, consistente en reaccionar un compuesto de formula IV,
25. en el que el grupo hidroxilo en C-16 está orientado en α y -- Q₁ es diferente del grupo $\begin{matrix} H \\ \diagdown \\ HO \end{matrix}$, se le hace reaccionar con un derivado reactivo de un ácido alquilsulfónico o arilsulfónico, para formar un compuesto de fórmula general IX:



5.

- en la que Q_2 , R_3 y la línea de puntos entre C-24 y C-25 tienen el significado que ha sido definido más arriba, Q_1 representa oxígeno o el grupo $\begin{matrix} H \\ \diagdown \\ R_2O \end{matrix}$, siendo R_2 un radical alcanoilo, aralcanoilo o aroilo, y R_5 representa un radical alquilsulfonilo o arilsulfonilo, compuesto que es reaccionado con un compuesto R_1-A-H , siendo R_1 tal como ha quedado definido en la reivindicación 1 y siendo A oxígeno o azufre para formar un compuesto de fórmula VIII, compuesto que es transformado posteriormente en un compuesto de fórmula I tal como ha sido reivindicado en la reivindicación 1.
- 10.
- 15.

6ª.- Proceso para la preparación de nuevos 16-eteres de derivados del ácido fusídico, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se convierte un compuesto de fórmula VIII en la que Q_1 y Q_2 representan el grupo $\begin{matrix} H \\ \diagdown \\ HO \end{matrix}$ u oxígeno, y R_3 representa un radical bencilo no sustituido o sustituido, un radical cianometilo, alcanoilmetilo o aroilmetilo en un compuesto de fórmula I por reducción.

20.

7ª.- Proceso para la preparación de nuevos 16-eteres de derivados del ácido fusídico, de acuerdo con la reivindicación 1, consistente en convertir un compuesto de fórmula VIII en la que Q_1 , Q_2 , R_3 , y la línea de puntos entre C-24 y C-25 tienen el significado que ha sido definido más arriba, A es oxígeno, azufre o un radical sulfinilo, y R_1 representa un radical alquilo hidroxil-sustituido, en un compuesto correspon-

25.

30.

- diente en el que R_1 representa un radical alquilo halo-sustituido por tratamiento con agentes halogenantes, haciendo reaccionar posteriormente al derivado alquilo halo-sustituido de fórmula VIII con un alcohol alifático o aromático, con un mercaptano alifático o aromático, con amoníaco o una amina alifática o aromática, o con sales de ácidos alcanóicos inferiores o ácido benzoico, con plata o fluoruro de sodio, azidas de metal alcalino, nitritos, cianuros o tiocianatos, o con sales de ácidos tioalcanóicos inferiores o ácido tiobenzóico formando un compuesto de fórmula VIII en la que Q_1 , Q_2 , R_3 , A, y la línea de puntos entre C-24 y C-25 tienen el significado definido más arriba, y R_1 representa un radical alquilo sustituido por un átomo de flúor, un radical alquiloxi, aralquiloxi, ariloxi, alquiltio, aralquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, azido, nitro, ciano, tiociano, alcanoiloxi, -- aralcanoiloxi, aroiloxi, alcanoiltilio o aroiltio, compuesto que es transformado posteriormente en un compuesto de fórmula I - tal como ha sido reivindicado en la reivindicación 1.
5. 10. 15.

9ª.- "PROCESO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 16-ETE

20. RES DE DERIVADOS DEL ACIDO FUSIDICO".

Según queda sustancialmente descrito en la presente

.../...

memoria que consta de noventa y tres hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S
(LØVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONSAK
TIESELSKAB).

5.

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO

P.P.

Francisco Delors Jerquera