

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO 153853	10 AI
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION



30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
49714/75	3-12-75	Gran Bretaña
16015/76	20-4-76	" "
17 NOV. 1977		

47 FECHA DE PUBLICACION	50 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07F//A61M	

54 TITULO DE LA INVENCION
"METODO PARA PRODUCIR NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO FUSIDICO".

71 SOLICITANTE (S)
La Compañía establecida de acuerdo con las leyes de Dinamarca: LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S (LØVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONS-AKTIESELSKAB)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Industriparken 55 - DK-2750 BALLERUP (Dinamarca).

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

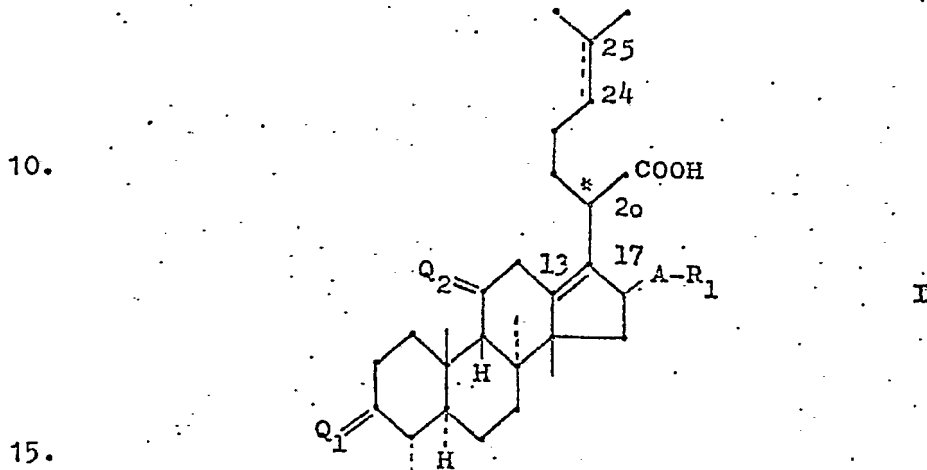
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. Francisco GARCIA CABRERIZO.



"METODO PARA PRODUCIR NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO FUSIDICO".

La presente invención se refiere a un método para --
producir una nueva serie de derivados del ácido fusídico, y --
las sales y ésteres fácilmente hidrolizables del mismo. Los --
5. nuevos derivados del ácido fusídico tienen la fórmula general:



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, y R_1 significa un radical alquilo
de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de car-
20. bono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-
butilo, terc.butilo, los isómeros conocidos de pentilo, hexilo,
heptilo, octilo y dodecilo, siendo sustituidos opcionalmente ta-
les radicales alquilo con átomos de halógeno o grupos hidroxilo,
alquiloxi, aralquiloxi, ariloxi, alcanoiloxi, aralcanoiloxi, a-
25. roiloxi, sulfhidrilo, alquiltio, aralquiltio, ariltio, alcanoil-
tio, aroiltio, azido, nitro, ciano, tiociano, hidroxicarbonilo,
alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, amino, alquilamino, dial-
quilamino, arilamino, alcanoilamino y aroilamino; R_1 puede ser
también un radical alquenoilo o alquiniilo que tenga de 3 a 6 --
30. átomos de carbono, tal como alilo, crotilo o propargilo, un ra



- dical cicloalquilo que tenga de 3 a 7 átomos de carbono en --
el anillo alicíclico, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ci-
clopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o el mono- o dihalo-al-
quilo inferior, alcoxi inferior o análogos hidroxil-sustitui-
5. dos, un radical aralquilo o arilo, tal como bencilo, fenilet-
ilo, fenilo, furfurilo o naftilo, opcionalmente sustituido con
halógeno, alquilo inferior o radicales hidroxil o alcoxi; R₁ -
puede ser también un radical heterocíclico que tenga 5 ó 6 --
átomos en su anillo y que contenga átomos de oxígeno, azufre
10. y/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, tetrazo-
lilo por ejemplo 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, tiazolilo, tiadia-
15. zolilo por ejemplo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo.

En la fórmula I la línea de puntos entre C-24 y C-25
indica que los átomos de carbono en cuestión están conectados
bien sea por un enlace doble o bien por un enlace sencillo y
el asterisco de C-20 indica que los compuestos existen en dos
20. formas diastereómeras. La invención comprende la preparación
de los diastereómeros puros así como las mezclas de éstos.

Cuando no se especifique lo contrario, el término -
alquilo de los radicales mencionados más arriba significa un
radical alquilo en C₁ a C₄.

25. Los compuestos de fórmula I pueden ser usados como
tales o en forma de sales o ésteres fácilmente hidrolizables.
Las sales de los compuestos son especialmente las sales no tó-
xicas, farmacéuticamente aceptables, tal como las sales de me-
tales alcalinos y las sales de metales alcalino-térreos, por
30. ejemplo las sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, así



como las sales con amoníaco o aminas no tóxicas apropiadas -- por ejemplo aminas de alquilo inferior tal como trietilamina, alquilaminas de hidróxi inferior, por ejemplo 2-hidroxietilamina, bis-(2-hidroxietil)-amina o tri-(2-hidroxietil)-amina, 5. cicloalquilaminas, por ejemplo dicitclohexilamina, o bencilaminas, por ejemplo N,N'-dibencil-etilendiamina o dibencilamina.

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

10. Los ésteres fácilmente hidrolizables pueden ser los ésteres de alcanoiloxialquilo, aralcanoiloxialquilo, aroiloxialquilo, tal como ésteres de acetoximetilo, pivaloiloximetilo, benziloximetilo, y los correspondientes derivados de 1'-oxietilo, o ésteres de alcoxicarboniloxialquilo, tal como metoxi- 15. carboniloximetilo, etoxicarboniloximetilo y los correspondientes derivados de 1'-oxietilo, ó ésteres de lactonilo, tal como ésteres de ftalidilo, o ésteres de dialquilaminoalquilo, - tal como ésteres de dietilaminoetilo.

Son bien conocidas las propiedades anti-bacterianas 20. del ácido fusídico y algunos derivados más recientes del ácido fusídico contra un cierto número de bacterias gram-positivas (J. Med. Chem. 9, 15 (1966) y la solicitud de patente británica nº 26989/75).

Igualmente, otro tipo de derivados del ácido fusídico 25. co son conocidos por mostrar un efecto más bactericida que éstos, pero contra un número más limitado de bacterias (patente británica nº 1.155.626).

Ahora, sin embargo, se ha descubierto que los compuestos preparados de acuerdo con la presente invención poseen 30. propiedades anti-bacterianas que combinan el efecto bactericida



da de los derivados del último tipo con el espectro anti-bacteriano más amplio de los derivados del primer tipo, y muestran además interesantes propiedades anti-microbianas y farmacocinéticas, tanto in vivo como in vitro. De este modo los compuestos de la presente invención pueden ser usados en el tratamiento de las infecciones bacterianas en los seres humanos y en los animales tanto sistemática como tópicamente.

Las investigaciones in vitro han mostrado por ejemplo que los compuestos son altamente potentes contra un cierto número de bacterias, por ejemplo estafilococos, estreptococos, corinobacterias, especies bacteroides, y "Bacillus subtilis". En la tabla A que sigue se muestra la actividad in vitro de algunos de los compuestos de la invención contra un cierto número de organismos patógenos. Puede verse que los presentes compuestos tienen la misma fuerte actividad contra una cepa resistente al ácido fusídico de "Staph. aureus" que contra una variante de la misma cepa sensible al ácido fusídico. Esto muestra claramente que no hay inter-resistencia entre el ácido fusídico y los presentes compuestos. Aunque menos activos que el ácido fusídico contra los estafilococos sensibles al ácido fusídico, los presentes compuestos muestran una actividad similar o incluso mejor contra los estreptococos, "Bacteroides fragilis" y "Corynebacterium acnes" cuando se comparan con el ácido fusídico.

25.

30. _____ pasa Tabla A .../...

Tabla A:

Concentración necesaria para el 50% de inhibición (IC ₅₀) en μ gr/ml.												
Organismos	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 8	Ej. 11	Ej. 13	Ej. 14	Ej. 23	Ej. 26	Ej. 27	Ej. 31C	Ej. 31D	Acido Fu- sídico.
Streptococcus pyogenes Leo EC	0.5	0.2	0.5	1.6	0.63	0.32	0.63	0.5	0.63	0.5	0.63	0.63
Streptococcus sp. Leo EG2	1.6	0.5	0.5	1.6	1.6	1.6	1.6	0.5	1.0	0.63	0.79	1.6
Staphylococcus aureus Leo CC178B	1.6	6.3	2	2.7	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	0.025
Staph. aureus. Leo CC178H2 (cepa resisten te al ácido fusídico)	1.6	10	2.5	3.2	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	32
Staph. aureus Leo CJ145	3.2	100		3.2	7.9	5.0	7.9		4.0	4.0	5.0	16
Bacteroides fragilis, Leo JA2	20	13	>100	2	2	4	16	20	10	6.3		1.6
Corynebact. acnes Leo FN	0.5	0.63	1.6	2	0.5	1.6	0.79	0.5	0.63	0.63	1.6	0.2



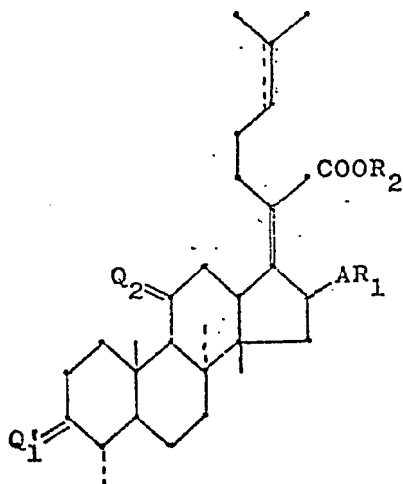


Las investigaciones in vitro han mostrado además --
que el efecto anti-bacteriano de los compuestos es altamente
bactericida incluso bajo condiciones en las que el efecto del
ácido fusídico es solamente bacteriostático. Adicionalmente,
5. se ha comprobado que las combinaciones consistentes en uno o
más de los presentes compuestos y ácido fusídico u otros deri
vados del ácido fusídico, tal como ácido dihidrofusídico y com
puestos de nuestra solicitud de patente británica copendiente
nº 26989/75 muestran un efecto superior al efecto aditivo de
10. los componentes sencillos. Igualmente, mediante el uso de tal
combinación puede impedirse el desarrollo de resistencia contra
cada uno de los componentes.

Por otra parte, los presentes compuestos son química
mente más estables que el ácido fusídico, un hecho que es de
15. importancia practica, por ejemplo en la preparación de furmu
laciones para uso tópico. Al igual que el ácido fusídico, son
absorbidos eficazmente por el tracto gastro-intestinal y son
prácticamente no tóxicos.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser prepara--
20. dos por un método que comprende un primer paso en el que se -
forma un producto intermedio de la fórmula general II.

25.



II

30.



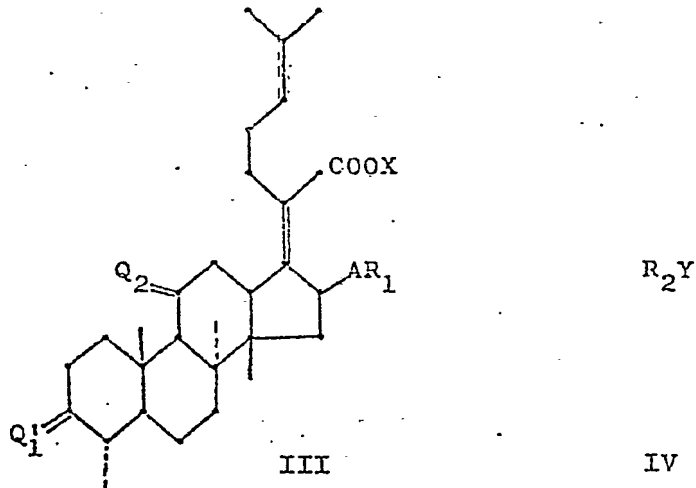
En la fórmula II Q₁ significa Q₁ como ha sido definido más arriba o $\begin{matrix} H \\ \diagdown \\ R_3O \end{matrix}$, representando R₃ un radical alcanoilo, aralcanoilo o aroilo; R₁, A, Q₂ y la línea de puntos entre C-24 y C-25 tienen el significado definido más arriba; --

5. R₂ representa un radical bencilo o un radical bencilo sustituido, tal como un radical p-nitrobencilo o p-metoxibencilo.

Los compuestos de fórmula II pueden ser preparados de acuerdo con uno de los siguientes métodos:

A. Se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general III con un compuesto de la fórmula general IV para dar un compuesto de la fórmula general II:

15.



20.

En estas fórmulas Q₁, Q₂, R₁, A, R₂ y la línea de puntos entre C-24 y C-25 tienen el significado definido más arriba, X significa hidrógeno o un cation, tal como Na⁺, K⁺, Ag⁺, un ión amonio o trialquilamonio, e Y es un átomo de cloro, bromo o yodo. Se lleva a cabo la reacción en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo dimetilformamida, y a temperatura ambiente o a temperatura ligeramente elevada.

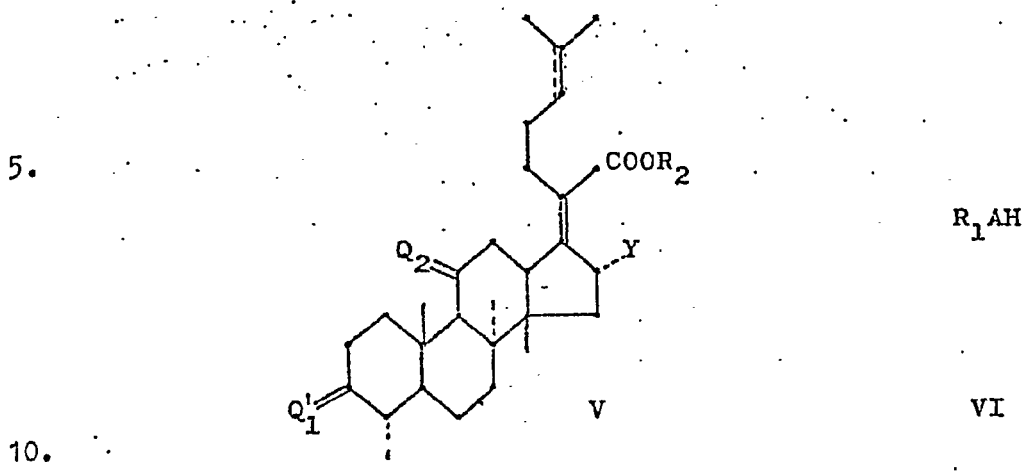
25.

B. Se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general V con un compuesto de la fórmula general VI para formar --

30.



un compuesto de fórmula II.



En estas fórmulas Q₁, Q₂, R₂, Y, R₁, A y la línea de puntos entre C-24 y C-25 tienen el significado definido más arriba.

Si A representa oxígeno en las fórmula II y VI, los compuestos de la reacción de fórmula VI pueden ser usados preferiblemente como disolventes, y se lleva a cabo la reacción en presencia de una sal de plata o mercurio, por ejemplo carbonato de plata, trifluoro acetato de plata o acetato mercúrico, o una base, por ejemplo carbonato potásico, carbonato sódico o alcoholato sódico, y a temperatura ambiente o a temperatura ligeramente elevada. Si A significa azufre en las fórmulas II y VI, se lleva a cabo la reacción en un disolvente orgánica inerte, preferiblemente etanol, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, en presencia de una base, por ejemplo hidróxido sódico o potásico o hidruro sódico, y a temperatura ambiente o más baja o a temperatura ligeramente elevada.

C. Los compuestos de la fórmula II, en la que A significa azufre y R₁ es arilo o heterociclilo aromático, pueden ser preparados por reacción de un compuesto de la fórmula general V, en la que Y significa un grupo hidroxilo, con una fosfina,

17 DIC 1976



por ejemplo tributilfosfina o trifenilfosfina, y un compuesto de la fórmula general R_1SSR_1 . Se lleva a cabo la reacción bien sea sin disolvente o bien en un disolvente orgánico inerte, - preferiblemente dimetilformamida o piridina, a temperatura -- ambiente o inferior a la misma.

5.

La preparación de los compuestos de partida de fórmulas III y V es descrita en nuestra solicitud de patente británica copendiente nº 26989/1975, solicitud en la que se da - también los métodos para la preparación de los compuestos in- termedios de fórmula II.

10.

En un paso final, los compuestos de fórmula II se - convierten en los compuestos de fórmula I o sus sales por reac- ción con una base, tal como hidróxido sódico o potásico acuo- so, hidruro sódico o terc. butilato de potasio, en presencia de un disolvente orgánico.

15.

Si este disolvente es dimetilsulfóxido, la reacción progresa de manera especialmente rápida y da rendimientos no- tables de los compuestos puros. Ello se debe probablemente a la formación del carbanión $\ominus CH_2 \overset{O}{\parallel} S CH_3$ cuando se pone este disol- vente en contacto con una base. Este ión, que actúa como una base extraordinariamente suave, cataliza la isomerización del doble enlace, dando así nacimiento a la formación de los com- puestos de fórmula I (con un doble enlace entre C-13 y C-17) en vez de los compuestos de fórmula III (con un doble enlace entre C-17 y C-20), que son los productos principales que se obtiene cuando se usa otros disolventes, según se describe en nuestra solicitud de patente británica copendiente nº 26989/ 1975.

20.

25.

Los compuestos preparados de acuerdo con la inven- ción y que contienen un enlace sencillo entre C-24 y C-25 --

30.



pueden ser preparados también a partir de los correspondientes análogos insaturados por reducción, por ejemplo una hidrogenación catalítica usando, por ejemplo, paladio sobre carbono como catalizador.

5. Los presentes compuestos, en los que Q_1 y/o Q_2 significan un átomo de oxígeno, pueden ser preparados también a partir de los compuestos correspondientes, en los que Q_1 y Q_2 significan $\begin{matrix} H \\ \diagdown \\ HO \end{matrix}$, por un proceso de oxidación apropiado.

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 presentes compuestos preparados de acuerdo con estos métodos consisten en mezclas de los dos isómeros-C-20 posibles. Estas mezclas pueden separarse en los dos isómeros puros por métodos convencionales, por ejemplo cristalización fraccionada o procedimientos cromatográficos.

20. Con los presentes compuestos es posible dar composiciones farmacéuticas que son útiles en el tratamiento de las enfermedades infecciosas tanto en medicina como en veterinaria.

25. Tales composiciones contienen como componentes activo al menos un miembro seleccionado del grupo consistente en compuestos de fórmula I, sus sales con bases no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, y sus ésteres fácilmente hidrolizables, junto con transportadores y/o diluyentes farmacéuticos, sólidos o líquidos.

30. En las citadas 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, tal 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 frascos o tubos
5. o envases similares. Puede usarse transportadores y/o diluyentes farmacéuticos orgánicos o inorgánicos, sólidos o líquidos, apropiados para administración oral, enteral, parenteral o t_ópica con el fin de realizar las composiciones que contienen los presentes compuestos. Son apropiados el agua, la gelatina,
 10. 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 medicamentos, mientras que puede usarse agentes estabilizantes, agentes humectantes y emulsionantes, sales para variar la presión osmótica o agentes tampón para fijar un valor de pH adecuado de la composición a título de agentes auxiliares.

- Adicionalmente, la composición puede contener otros componentes farmacéuticamente activos que puedan ser administrados de manera apropiada junto con los presentes compuestos en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, tales como otros antibióticos apropiados, en particular antibióticos que puedan mejorar la actividad y/o impiden el desarrollo de resistencia. Tales antibióticos incluyen el ácido fusídico y otros derivados del ácido fusídico, antibióticos de β -lactama, tetraciclinas, rifamicinas, eritromicina, lincomicina, y clindamicina. Otros compuestos que pueden combinarse ventajosamente con los presentes compuestos, especialmente en preparaciones t_ópicas, incluyen por ejemplo los corticosteroides,
- 20.
 - 25.
 30. como la hidrocortisona, triamcinolona o fluocinolona.



Para granulados, tabletas, cápsulas o grageas la --
composición farmacéutica contiene de forma apropiada del 25 -
al 95% de la sustancia activa preparada de acuerdo con la pre-
sente invención, y en suspensiones orales la cantidad corres-
5. pondiente apropiada es del 2-25%.

Para uso parenteral, los presentes compuestos son ad-
ministrados preferiblemente por inyección de composiciones far-
macéuticas que contienen de 1 a 20% del ingrediente activo.

10. Cuando se administra los compuestos de fórmula I --
en forma de sales con bases no tóxicas farmacéuticamente acep-
tables, las sales preferidas son por ejemplo las sales sódi-
cas o las sales de dietanolamina, pero puede usarse otras sa-
les farmacéuticamente aceptables y no tóxicas.

15. Según se ha indicado más arriba, los compuestos de
fórmula I, sus sales y ésteres fácilmente hidrolizables pue-
den ser transformados en formas farmacéuticas de presentación
incluyendo las suspensiones, polvos, ungüentos y cremas. Una
preparación farmacéutica para tratamiento oral puede consis-
tir también en una suspensión que contenga un compuesto de fó-
20. mula I o bien una sal raramente soluble del mismo con una ba-
se farmacéuticamente aceptable o un éster fácilmente hidroli-
zable del mismo en una cantidad comprendida entre 20 y 100 mg.
por ml. de vehículo. Una preparación farmacéutica para trata-
miento tópico puede presentarse bajo la forma de un polvo, un
25. ungüento o una crema que contenga un compuesto preparado de -
acuerdo con la presente invención en una cantidad comprendida
entre 0,5 y 10 gr. por 100 gr. de preparación.

Los presentes compuestos son administrados en tales
dosis que se consiga la actividad deseada sin efectos secunda-
30. rios simultáneos. En la terapia humana, los presentes compues



tos. son administrados convenientemente (a adultos) en unida--
des de dosificación conteniendo no menos de 50 mg. y hasta --
1.000 mg., preferiblemente de 250 a 750 mg., calculado como --
un compuesto de fórmula I.

5. Por el término "unidad de dosificación" se desea --
significar una dosis unitaria, es decir sencilla que sea ca--
paz de ser administrada a un paciente, y que pueda ser manipu--
lada y empaquetada fácilmente, permaneciendo como una dosis -
unitaria físicamente estable que comprende el material activo
10. como tal o bien una mezcla de él con diluyentes o transporta--
dores farmacéuticos, sólidos o líquidos.

Bajo la forma de una unidad de dosificación, el com--
puesto puede ser administrado una o más veces al día a inter--
valos apropiados, dependiendo siempre, no obstante, del estado
15. del paciente, y de acuerdo con la prescripción realizada por
el médico.

Así pues, en el tratamiento sistemático una dosis -
diaria estará comprendida entre 0,25 y 4 gr. por día, preferi--
blemente una cantidad de 0,5 a 3 gr., calculado como un compues--
to de fórmula I, o un equivalente de una sal o un éster, se--
gún se ha definido anteriormente, de un compuesto de la fórmu--
la I.
20.

Por el término "unidad de dosificación", en rela--
ción con el uso tópico, se desea significar una dosis unita--
ria, es decir sencilla, capaz de ser administrada tópicamen--
te a los pacientes y aplicando por cm^2 del área infectada de
25. 0,1 mg. a 10 mg. y preferiblemente de 0,2 mg. a 1 mg. del com--
puesto en cuestión.

Si la composición ha de ser inyectada, se puede --
30. proporcionar una ampolla cerrada, un vial o un envase similar



que contenga una solución o dispersión inyectable, acuosa u -
oleosa, parenteralmente aceptable, del material activo como -
unidad de dosificación.

- Las preparaciones parenterales son particularmente
5. útiles en el tratamiento de estados en los que es deseable una rápida respuesta al tratamiento. En la terapia continua de pa-
cientes que sufren enfermedades infecciosas, las tabletas o -
cápsulas pueden ser la forma apropiada de preparación farma-
céutica debido al efecto prolongado obtenido cuando se adminis-
10. tra la droga oralmente, en particular en forma de tabletas de liberación prolongada.

En el tratamiento de las enfermedades infecciosas, tales tabletas pueden contener ventajosamente otros componen-
tes activos, según se ha mencionado anteriormente.

15. La invención será descrita adicionalmente en los --
ejemplos que siguen, que no deben ser considerados como limi-
tativos de la invención.

Ejemplo 1

20. Sal sódica del ácido 3 α , 11 α -dihidroxi-16 β -feniltiofusida-
13(17), 24-dien-21-óico.

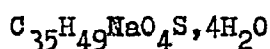
- A una solución enfriada con hielo de éster bencilí-
co del ácido 3-acetil-16-epidesacetilfusídico (15 gr.; 25 mmol)
y difenildisulfuro (13,5 gr.; 62 mmol) en piridina seca (100
ml.) se añadió tributilfosfina (30 ml.; 126 mmol), y la mez-
25. cla fue dejada a 5°C. Después de transcurrir tres días, se --
añadieron cantidades adicionales de difenildisulfuro (3,4 gr.;
16 mmol) y tributilfosfina (7,5 ml.; 31,5 mmol), y después de
transcurrir un período total de 5 días a 5°C se añadió una --
mezcla de dimetilsulfóxido (100 ml.) e hidróxido sódico acuo-
30. so al 30% (50 ml.), y la suspensión resultante fue calentada



a 70°C durante 3 horas. Después del enfriamiento a 20°C, se añadió éter (1 litro), agua (3 litros), y cloruro sódico acuoso saturado (100 ml.) con agitación, produciendo la precipitación del producto deseado en forma de cristales incoloros. —

- 5. Después de 1 hora de agitación, la fase orgánica conteniendo los cristales fue filtrada, y los cristales fueron lavados con agua (100 ml.) y éter (200 ml.), y secados para dar la sal sódica del ácido 3α, 11α-dihidroxi-16β-feniltiofusida-13(17),24-dien-21-óico como una mezcla de los dos isómeros-C-10. 20; punto de fusión 243-247°C.

Hallado: C 63,65, H 8,62, S 4,84, H₂O 10,4%



Precisa: C 63,59, H 8,69, S 4,85, H₂O 10,9%

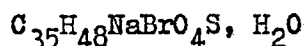
Ejemplo 2

- 15. Sal sódica del ácido 3α, 11α-dihidroxi-16β-(4'-bromofeniltio)fusida-13(17),24-dien-21-óico.

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 y sustituyendo el di-(4-bromofenil)disulfuro al difenildisulfuro, se obtuvo la sal sódica del ácido 3α, 11α-dihidroxi-16β-(4'-

- 20. bromofeniltio)fusida-13(17),24-dien-21-óico como una mezcla de los dos isómeros-C-20; punto de fusión 231-239°C.

Hallado: C 61,67, H 7,63, S 4,83, Br 11,24%



Precisa: C 61,30, H 7,35, S 4,68, Br 11,66%

- 25. Ejemplo 3

Sal sódica del ácido 3α, 11α-dihidroxi-16β-(2',5'-diclorofeniltio)-fusida-13(17),24-dien-21-óico.

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 y sustituyendo el di(2,5-diclorofenil)disulfuro al difenildisulfuro, se

- 30. preparó la sal sódica del ácido 3α, 11α-dihidroxi-16β-(2',5'-



diclorofeniltio)fusida-13(17),24-dien-21-óico, como un producto cristalino sin punto de fusión bien definido. (El producto es una mezcla de los dos isómeros-C-20).

Ejemplo 4

5. Sal sódica del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -feniltiofusida-13(17),24-dien-21-óico.

10. Se disolvió éster bencilico del ácido 16-epidesacetilfusídico (3 gr.; 5,3 mmol) y difenildisulfuro (4,9 gr.; 23 mmol) en piridina (20 ml.), se enfrió la solución a 0°C, y se añadió tributilfosfina (5,5 ml.; 23 mmol). Después de permanecer a 20°C durante 3 días, la solución fue diluida con éter (100 ml.), lavada con ácido clorhídrico 4 N (2 x 25 ml.), con hidróxido sódico 2 N (2 x 25 ml.) y con agua (2 x 50 ml), secada, y evaporada en vacío para dar el éster bencilico del ácido 16-desacetoxi-16 β -feniltiofusídico crudo como un aceite.
15. Este residuo fue disuelto en una mezcla de dimetilsulfóxido (200 ml.) e hidróxido sódico acuoso 2 N (50 ml.). Después del calentamiento durante 3 horas a 70°C, se añadió lentamente éter (100 ml.) y agua (200 ml) a la mezcla de reacción para precipitar el producto deseado en forma de cristales incoloros. La fase etérea, conteniendo los cristales, fue filtrada, y los cristales fueron lavados con agua y éter, y secados para dar la sal sódica del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -feniltiofusida-13(17),24-dien-21-óico bajo la forma de una mezcla
20. de los dos isómeros-C-20; punto de fusión 243-247°C.

Ejemplos 5-7

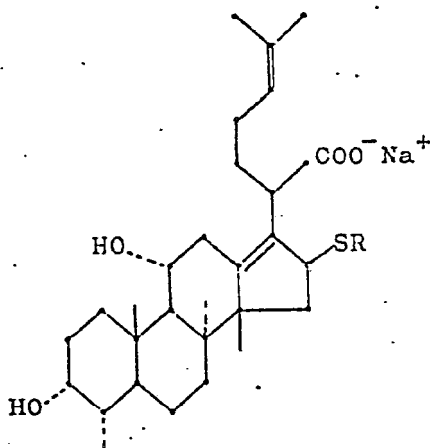
30. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 4 y sustituyendo el difenildisulfuro por los disulfuros mencionados en la Tabla I, se prepararon los 16 β -tioéteres de la sal sódica del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -feniltiofusida-13(17),24-dien-21-óico co-



no mezclas de los dos isómeros-C-20

TABLA I

5.



10.

Compuesto resultante

Ejem- plo	Disulfuro	R	Punto de fusión (°C)
5	Di(o-metilfenilo)	o-CH ₃ .C ₆ H ₄	222-238
6	Di(m-metilfenilo)	m-CH ₃ C ₆ H ₄	226-234
7	Di(p-metilfenilo)	p-CH ₃ C ₆ H ₄	199-213

15.

Ejemplo 8

Sal sódica del ácido 3 α , 11 α -dihidroxi-16 β -feniltiofusida-
13(17)-en-21-óico.

20.

A una mezcla enfriada con hielo de éster bencílico del ácido 16-epidesacetil-24,25-dihidrofusídico (6,2 gr.; 11 mmol) y difenildisulfuro (6,3 gr.; 29 mmol) se añadió tributilfosfina (14 ml.; 59 mmol), y la mezcla fue dejada a 20°C durante -

25.

48 horas. Se añadieron entonces 40 ml. de dimetilsulfóxido y 20 ml. de hidróxido sódico acuoso al 30%, y la suspensión resultante fue calentada a 70°C durante 2 horas. Después del enfriamiento a 20°C, se añadió éter etílico (200 ml.) y agua --

30.

deseado en forma de cristales incoloros. Después de permanecer



- 24 horas a temperatura ambiente, se filtró la fase orgánica que contenía los cristales, y estos últimos fueron lavados con agua (100 ml.) y éter etílico (100 ml), y secados para dar la sal sódica del ácido 3 α , 11 α -dihidroxi-16 β -feniltiofusida-
5. 13(17)-en-21-óico como una mezcla de los dos isómeros-C-20. - Este producto crudo fue recristalizado a partir de metanol-agua dando el compuesto analíticamente puro; punto de fusión 235-241°C.

Ejemplo 9

10. Sal sódica del ácido 3 α , 11 α -dihidroxi-16 β -isopropiltio-fusida-13(17), 24-dien-21-óico.

- A una solución de hidróxido potásico (10 gr.; 150 mmol) y mercaptano isopropílico (30 ml.; 320 mmol) en etanol puro (750 ml.) se añadió éster bencílico del ácido 3-acetil-
15. 16-desacetoxi-16 α -bromofusídico (24 gr.; 36 mmol), y la solución resultante fue dejada a temperatura ambiente durante 3 días. Posteriormente, se retiró en vacío la mayor parte de metanol, y se añadió al residuo acetato de etilo (200 ml.) y agua (100 ml.). Se separó la fase orgánica, se lavó dos veces
20. con agua, se secó y evaporó en vacío para dar el ester bencílico del ácido 3-acetil-16-desacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico como un residuo oleoso.

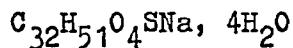
- Este residuo fue disuelto en una mezcla de hidróxido sódico acuoso al 30% (40 ml.) y dimetilsulfóxido (200 ml.).
25. Después de su calentamiento durante 3 horas a 70°C, se añadió con agitación agua (1.000 ml.) y éter (200 ml.). Al cabo de 1 hora, se separó la fase orgánica conteniendo el producto deseado en forma de cristales incoloros, se separaron los cristales por filtración, se lavaron con agua y éter, y se secaron para
30. dar la sal sódica del ácido 3 α , 11 α -dihidroxi-16 β -isopropil

7 1 DIC 1976

tio-fusida-13(17),24-dien-21-óico como una mezcla de los dos isómeros-C-20.

La recristalización a partir de metanol-agua dio la muestra analítica, con un punto de fusión de 220-228°C.

5. Hallado: C 61,68, H 9,32, S 5,14%



Precisa: C 61,31, H 9,49, S, 5,12%

Ejemplos 10-24

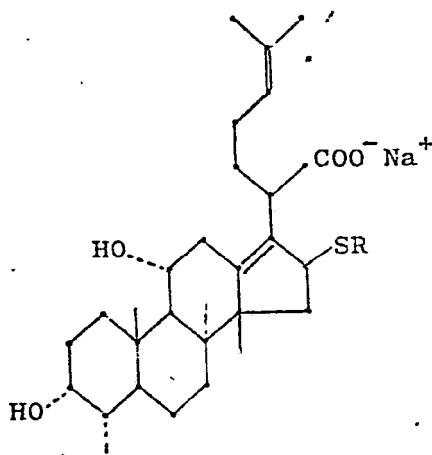
10. 16β-Tioéteres de la sal sódica del ácido 3α,11α-dihidroxi-fusida-13(17),24-dien-21-óico.

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 5 y sustituyendo el mercaptano isopropílico por los mercaptanos relacionados en la Tabla II, se prepararon los 16 β-tioéteres de la sal sódica del ácido 3α-11α-dihidroxi-fusida-13(17),24-dien-21-óico relacionados en la Tabla II como mezclas de los dos isómeros-C-20.

TABLA II

20.

25.



30.

.../...



		Compuesto Resultante		
Ejem- plo.	Mercaptano	R	Punto de fusión (°C)	
5.	10	Mercaptano metílico	CH ₃	252-262
	11	Mercaptano etílico	CH ₂ CH ₃	201-210
	12	Mercaptano n-butílico	(CH ₂) ₃ -CH ₃	136-145
	13	Mercaptano Terc.butílico	C(CH ₃) ₃	222-235
	14	Mercaptano alílico	CH ₂ CH=CH ₂	175-200
10.	15	Mercaptano ciclohexílico	ciclohexilo	> 250
	16	Mercaptano n-heptílico	(CH ₂) ₆ -CH ₃	196-210
	17	Mercaptano n-dodecílico	(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	116-136
	18	Tiofenol	C ₆ H ₅	243-247
15.	19	Mercaptano bencílico	CH ₂ C ₆ H ₅	210-222
	20	2-Feniletíl-mercaptano	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	234-242
	21	4-Terc.-butil-tiofenol	4-C ₆ H ₄ C(CH ₃) ₃	215-225
	22	Tio-2-naftol	2-naftilo	145-165
	23	Mercaptano furfurílico	2-furfurilo	216-221
	24	Mercaptano de 2-piridilo	2-piridilo	216-221

Ejemplo 25

20. Sal sódica del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -isopropiltiofusida-13(17),24-dien-21-óico.

A una solución de éster bencílico del ácido 3-0-acetil-16-desacetoxi-16 α -bromofusídico (33,5 gr.; 50 mmol) en 75 ml. de dimetilsulfóxido se añadió una solución de hidróxido sódico (2,4 gr.; 60 mmol) y mercaptano isopropílico en 25 ml. de etanol. Después de la agitación a temperatura ambiente por espacio de 2 horas, se añadió hidróxido sódico acuoso al 30% (25 ml.), y la mezcla resultante fue calentada a 70°C durante 2 horas. Después del enfriamiento a 20°C, se añadió agua (500 ml.), 4-metil-2-pentanona (500 ml.), y cloru

25.

30.



- ro de hidrógeno acuoso 4N (400 ml). La fase orgánica fue recogida, lavada con agua y filtrada. La solución resultante fue agitada, mientras se añadía lentamente hidróxido sódico acuoso 2N (100 ml.) haciendo que se precipitara el producto deseado en forma de cristales incoloros. Después del enfriamiento a 5°C durante 2 horas, los cristales fueron separados por filtración, lavados con agua (2 x 10 ml.) y 4-metil-2-pentanona (2 x 10 ml.), y secados para dar la sal sódica del ácido --
5. 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -isopropiltiofusida-13(17),24-dien-21-
10. óico analíticamente pura como una mezcla de los dos isómeros-C-20; punto de fusión 243-248°C.

Ejemplo 26

Sal sódica del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -isopropiltiofusida-13(17)-en-21-óico.

15. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 25 y sustituyendo el ester bencílico del ácido 3-O-acetil-16-desacetoxi-24,25-dihidro-16 α -bromofusídico por el correspondiente compuesto 24,25-insaturado, se preparó el ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -isopropiltiofusida-13(17)-en-21-óico como una sal sódica cristalina; punto de fusión 215-240°C (descomposición).
- 20.

Ejemplo 27

Acido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -isopropiltiofusida-13(17),24-dien-21-óico.

- La sal sódica del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -isopropiltiofusida-13(17),24-dien-21-óico (10 gr.), preparada según se describe en el ejemplo 25, fue disuelta en metanol -- (150 ml.), y se añadió ácido clorhídrico acuoso 1N (17,5 ml.). La solución resultante fue agitada a 20°C, mientras se añadía lentamente 22,5 ml. de agua haciendo que se cristalizara el --
- 25.
30. producto deseado. Después de la agitación por espacio de 2 ho

1 DIC. 1976



- ras, los cristales fueron separados por filtración, lavados con metanol-agua (4/1), y secados para dar 7,0 gr. de una mezcla de los dos isómeros-C-20 del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -isopropiltiofusida-13(17),24-dien-21-óico, punto de fusión -
5. 130-134°C; $[\alpha]_D^{20} = -92,92$ (C=1, cloroformo). Al agua madre se añadieron 10 ml. de agua, haciendo que se precipitara una cantidad adicional de solamente uno de los dos isómeros en forma de cristales incoloros, que fueron recogidos y recristalizados a partir de metanol-agua para dar uno de los dos ácidos
10. isómeros-C-20 (360 mg.) en un estado puro, punto de fusión - 109-113°C. $[\alpha]_D^{20} = -37,82$ (C=1, cloroformo).
(Este producto es idéntico al del ejemplo 31C).

Ejemplo 28

Acido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -(2'-aminoetiltio)fusida-13(17),

15. 24-dien-21-óico.

A. Ester bencílico del ácido 3-acetil-16-desacetoxi-16 β -(2'-aminoetiltio)fusídico.

- Se añadió éster bencílico del ácido 3-acetil-16-desacetoxi-16 α -bromofusídico (2,68 gr.; 4 mmol) a una solución
20. de hidroxido potásico (8,64gr.;130 mmol) y el clorhidruro de amina de cisteína (9,0 gr.; 80 mmol) en 150 ml. de etanol puro. Después de la agitación durante 16 horas a temperatura ambiente, se añadió agua (200 ml.) lentamente para cristalizar el compuesto deseado.

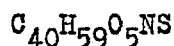
25. Los cristales fueron separados por filtración, lavados con una mezcla de agua (10 ml.) y etanol (10 ml.), y secados para dar el éster bencílico del ácido 3-acetil-16-desacetoxi-16 β -(2'-aminoetiltio)fusídico (2,49 gr.); punto de fusión 150-173°C.

30. La recristalización a partir de metanol-agua dio la



muestra analítica, punto de fusión 184-186°C.

Hallado: C 71,61, H 8,92, S 4,81, N 2,04%

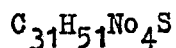


Precisa: C 72,15, H 8,93, S 4,81, N 2,10%

5. B. Acido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -(2'-aminoetiltio)fusida-13(17),24-dien-21-óico.

Se disolvieron 600 mg. del éster bencílico antes citado en una mezcla de dimetilsulfóxido (50 ml.) e hidróxido - sódico acuoso 2N (10 ml.). Después del calentamiento a 70°C -
10. por espacio de 1,5 hora, se añadió agua (250 ml.). El ajuste del valor de pH a 6,0 por adición de ácido clorhídrico acuoso 4N hizo que se precipitara un producto amorfo. Este producto crudo fue separado por filtración, secado y disuelto en acetato de etilo hirviendo (150 ml.). Cuando se dejó enfriar esta
15. solución a temperatura ambiente con agitación, se precipitó un producto amorfo. El ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -(2'-aminoetiltio)fusida-13(17),24-dien-21-óico así obtenido fue separado por filtración, y secado para dar una mezcla de los dos isómeros-C-20.

20. Hallado: C 65,80, H 9,54, S 5,59, N 2,40%



Precisa: C 65,34, H 9,73, S 5,63, N 2,46%

El espectro NMR (CD₃OD) muestra señales a δ = 0,96 (d, 3H), - 1,01 (s, 3H), 1,21 (bs, 6H), 1,59 y 1,65 (2 bs, 6H), 2,5-3,4
25. (m, 4H; -SCH₂CH₂⁺NH₃), 3,61 (m, 1H; CH-3), 3,78 (m, 1H; CH-20), 4,31 (m, 1H; CH-11) y 5,13 (m, 1H; CH-24) ppm. Se usó tetrametilsilano como referencia interna.

Ejemplo 29

- Acido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -(2'-hidroxi-etiltio)fusida-13(17),
30. 24-dien-21-óico.



A. Ester bencilico del ácido 3-acetil-16-desacetoxi-16 β -(2'-hidroxietiltio)fusídico.

Se añadió éster bencilico del ácido 3-acetil-16-desacetoxi-16 α -bromofusídico (1,34 gr.; 2 mmol) a una solución de hidróxido potásico (1,68 gr., 25 mmol) y mercaptano de 2-hidroxietilo (2,1 mL, 30 mmol) en 150 mL de etanol puro. Después de la agitación por espacio de 16 horas a temperatura ambiente, se añadió agua (100 mL) lentamente para cristalizar el compuesto deseado. Los cristales fueron separados por filtración, lavados con una mezcla de agua (5 mL) y metanol (5 mL.), y secados para dar el éster bencilico del ácido 3-acetil-16-desacetoxi-16 β -(2'-hidroxietiltio)fusídico (1,18 gr.); punto de fusión 167-176°C.

La recristalización a partir de metanol-agua elevó el punto de fusión a 175-178°C.

B. Acido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -(2'-hidroxietiltio)fusida-13(17),24-dien-21-óico.

Se disolvieron 700 mg. del éster bencilico antes citado en una mezcla de dimetilsulfóxido (50 mL.) e hidróxido sódico acuoso 2N (10 mL.). Después del calentamiento a 70°C durante 1,5 hora, la mezcla fue acidificada con ácido clorhídrico 4N (pH=2) y agua (100 mL.) y se añadió éter (100 mL.). La fase orgánica fue separada, lavada con agua (5 x 50 mL.), secada, y evaporada en vacío para dar un residuo oleoso, conteniendo los dos isómeros del producto deseado. Este residuo fue separado en dos fracciones por cromatografía de columna seca sobre gel de sílice (ciclohexano:cloroformo:ácido acético, 10:80:10).

La más polar de éstas contenía uno de los dos isómeros-C-20 de ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -(2'-hidroxietiltio)



5. fusida-13(17),24-dien-21-óico (290 mg.) y la menos polar contenía 50 mg. del otro isómero. El espectro NMR ($CDCl_3$) del isómero C-20 más polar muestra señales a 1,00 (s, 3H), 1,21 (bs, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,61 y 1,69 (2 bs, 6H), 2,75 (m, 2H, CH_2S), 3,5-3,9 (m, 5H, $CH-3$, $CH-16$, $CH-20$ y CH_2OH), 4,40 (m, 1H, $CH-11$) y 5,06 (m, 1H, $CH-24$) ppm. Se usó tetrametilsilano como referencia interna. El espectro NMR (CD_3OD) del isómero C-20 menos polar muestra señales a 0,86 (d, $J=7$, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,56 y 1,61 (2 bs, 6H) 2,62 (m, 2H, SCH_2), 3,5-3,8 (m, 5H, $CH-3$, $CH-16$, $CH-20$ y CH_2OH), 4,27 (m, $CH-11$) y 5,15 (m, 1H, $CH-24$) ppm. Se usó tetrametilsilano como referencia interna.

Ejemplo 30

15. Separación de los dos isómeros-C-20 del ácido 3α , 11α -dihidroxi-16 β -feniltiofusida-13(17),24-dien-21-óico.

20. Se agitó una suspensión de la sal sódica del ácido 3α , 11α -dihidroxi-16 β -feniltiofusida-13(17),24-dien-21-óico (1 gr. de la mezcla de isómeros preparada de acuerdo con el ejemplo 1) en una mezcla de éter (50 ml.) y ácido clorhídrico acuoso 1N (10 ml.) hasta que desaparecieron los cristales. La fase orgánica fue separada, lavada dos veces con agua, secada y evaporada en vacío. El residuo fue disuelto en 5 ml. de ciclohexano hirviendo. Por enfriamiento a temperatura ambiente se separó un producto cristalino, que fue separado por filtración, lavado con 1 ml. de ciclohexano y secado. La recristalización a partir de 5 ml. de ciclohexano dio uno de los dos isómeros-C-20 en un estado puro con un punto de fusión de 96-98°C.

30. El agua madre fue evaporada en vacío y el residuo fue cristalizado a partir de éter-éter de petróleo para dar --



210 mg. del otro isómero C-20, purificado por recristalización a partir de éter-éter de petróleo para presentar un punto de fusión de 94-99°C. De acuerdo con la cromatografía de capa delgada (sistema disolvente: cloroformo:ciclohexano:metanol:ácido acético, 80:10:2,5:10; reactivo de pulverización: Acido sulfúrico), el último producto es el menos polar de los dos isómeros.

Ejemplo 31

10. Separación de los dos isómeros-C-20 del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -isopropiltiofusida-13(17),24-dien-21-óico.

A. Un isómero C-20 de acetoximetiléster del ácido 3 α -0-formil-11 α -hidroxi-16 β -isopropiltiofusida-13(17),24-dien-21-óico.

15. Se disolvió en dimetilformamida (15 ml.) la sal sódica del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -isopropiltiofusida-13(17),24-dien-21-óico, tal como se prepara en el ejemplo 25 (1,5 gr.; 2,5 mmol) y se añadió acetato de clorometilo (0,3 ml.; 3,3 mmol). Después de permanecer en reposo durante 16 horas a 20°C, la mezcla de reacción fue enfriada a 0°C y agitada mientras se añadía lentamente tionilcloruro (1 ml.; 13,7 mmol). Después de la agitación durante 1 hora a 20°C se añadió éter etílico (100 ml.) y la mezcla resultante fue lavada con agua (4 x 50 ml.) - secada y evaporada para dar 1,4 gr. de una mezcla de los dos ésteres isómeros-C-20. Este residuo fue disuelto en éter de petróleo (15 ml.) y por raspado se cristalizó uno de los dos isómeros en un estado puro. Los cristales fueron recogidos, lavados con éter de petróleo y secados para dar el compuesto deseado, punto de fusión 126-128°C.

20. B. El otro isómero del éster acetoximetílico del ácido 3 α -0-formil-11 α -hidroxi-16 β -isopropiltiofusida-13(17),24-

30. 3 α -0-formil-11 α -hidroxi-16 β -isopropiltiofusida-13(17),24-



dien-21-óico.

Se evaporó en vacío el agua madre de la cristalización del compuesto de la parte A de este ejemplo, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano:acetato de etilo, 8:2) para dar el compuesto deseado en forma de un residuo oleoso.

C. Un isómero C-20 del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -isopropiltiofusida-13(17),24-dien-21-óico.

Se disolvió el compuesto de la parte A de este ejemplo (300 mg.) en metanol (15 ml.), se añadió carbonato potásico (300 mg.) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue evaporada entonces en vacío y se añadió el éter etílico (50 ml.) y ácido clorhídrico 1N. La fase orgánica fue separada, lavada dos veces con agua y evaporada para dar un producto crudo que se cristalizó a partir de metanol/agua para dar un isómero del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -isopropiltiofusida-13(17),24-dien-21-óico, punto de fusión 110-112°C; $[\alpha]_D^{20} = -37,8^{\circ}$ (C=1 en cloroformo).

D. El otro isómero C-20 del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -isopropiltiofusida-13(17),24-dien-21-óico.

Siguiendo el procedimiento de la parte C de este ejemplo pero sustituyendo el producto de la parte A por el producto de la parte B se preparó el otro isómero del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -isopropiltiofusida-13(17),24-dien-21-óico en forma de cristales incoloros, punto de fusión 144-149°C; $[\alpha]_D^{20} = -158,7^{\circ}$ (C = 1 en cloroformo).

Ejemplo 32

Acido 3 α -hidroxi-11-queto-16 β -isopropiltiofusida-13(17),24-dien-21-óico.

30.



- Se añadió una solución de éster acetoximetílico del ácido 3 α -O-formil-11 α -hidroxi-16 β -isopropiltiofusida-13(17),24-dien-21-óico (300 mg.) del isómero descrito en el ejemplo 31A) en 5 ml. de cloruro de metileno a una suspensión agitada de clorocromato de piridinio (600 mg.) en 5 ml. de cloruro de metileno. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió éter etílico (100 ml.) y se continuó la agitación durante 30 minutos. La filtración y evaporación dieron el éster acetoximetílico del ácido 3 α -O-formil-11-quetó-16 β -isopropiltiofusida-13(17),24-dien-21-óico en forma de residuo oleoso, que se disolvió en metanol (15 ml.). Se añadió carbonato potásico (300 mg.) y la suspensión resultante fue agitada durante 1 hora a temperatura ambiente, y luego evaporada en vacío. Se añadió éter etílico (50 ml.) y ácido clorhídrico 1N (20 ml.) al residuo, se separó la fase orgánica, se lavó dos veces con agua, se secó y evaporó para dar un producto crudo, que fue purificado por cromatografía sobre gel de sílice (éter etílico; éter de petróleo: ácido acético; 70:30:1/2 para dar el ácido 3 α -hidroxi-11-quetó-16 β -isopropiltiofusida-13(17),24-dien-21-óico en forma de espuma incolora.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Ejemplo 33

Acido 3-quetó-11 α -hidroxi-16 β -isopropiltiofusida-13(17),24-dien-21-óico.

- Se disolvió la sal sódica del ácido 3-quetó-16-desacetoxi-16 β -isopropiltiofusídico (553 mg.; 1 mmol) en 5 ml. de dimetilformamida, y se añadió bromuro de bencilo (0,15 ml.; 1,2 mmol). Después de permanecer en reposo a 20°C durante 18 horas, se diluyó la mezcla de reacción con éter etílico (25 ml.), se lavó con agua (4 x 25 ml.), se secó, y
- 25.
- 30.



- evaporó. El residuo, conteniendo el éster bencílico del compuesto de partida, fue disuelto en una mezcla de dimetilsulfóxido (20 ml.) e hidróxido sódico acuoso 2N (10 ml.). Después del calentamiento durante 3 horas a 70°C, se añadió -
5. éter etílico (100 ml.) y ácido clorhídrico 4N (10 ml.) a la mezcla de reacción, la fase orgánica fue separada, lavada dos veces con agua, secada y evaporada para dar un producto crudo que fue purificado por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano:acetato de etilo; 1:1) para dar el -
10. ácido 3- α -11 α -hidroxi-16 β -isopropiltiofusida-13(17), 24-dien-21-óico en forma de espuma.

Ejemplo 34

Ester acetoximetílico del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -feniltiofusida-13(17),24-dien-21-óico.

15. Se disolvió en 2 ml. de dimetilformamida la sal sódica del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -feniltiofusida-13(17),24-dien-21-óico (330 mg., 0,5 mmol; el más polar de los dos isómeros separados en el ejemplo 26), y se añadió acetato de clorometil (50 ml. 0,55 mmol.). Después de permanecer en reposo a temperatura ambiente durante 16 horas,
20. se añadió éter (50 ml.), y la mezcla resultante fue lavada con agua (4 x 50 ml.), secada y evaporada para dar el éster acetoximetílico del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -feniltiofusida-13(17),24-dien-21-óico (uno de los dos isómeros-
25. C-20 posibles) como una espuma incolora (180 mg.).

- El espectro NMR (CDCl₃) muestra señales a δ = 0,88 (d, J=6, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,16 (bs, 6H), 1,59 y 1,67 (2 bs, 6H), 2,02 (s, 3H, O-C-CH₃), 3,52 (m, CH-20), 3,63 (m, CH-3), 4,16 (bd, CH-16), 4,29 (m, CH-11), 5,12 (m, CH-24)
30. 5,67 y 5,81 (2d, J=6, C-OCH₂-O-C) y 7,1-7,5 (5 H, CH aromá-



tico) ppm. Se usó tetrametilsilano como referencia interna,

Ejemplo 35

Ester fusidiloximetílico del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -feniltiofusida-13(17),24-dien-21-óico.

5. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 34 y sustituyendo el acetato clorometílico por el éster clorometílico del ácido fusídico, se preparó el éster fusidiloximetílico del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -feniltiofusida-13(17),24-dien-21-óico en forma de espuma incolora.

10. Ejemplo 36

Sal sódica del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -metoxifusida-13(17),24-dien-21-óico.

A. Ester bencílico del ácido 16-desacetoxi-16 β -metoxifusídico

15. Se valoró una solución de ácido 16-desacetoxi-16 β -metoxifusídico (1,71 gr.; 3,5 mmol) en metanol (50 ml.) con hidróxido sódico metanólico 2N usando fenolftaleína como indicador. Después de la evaporación hasta la sequedad en vacío la sal sódica amorfa así obtenida fue disuelta en dimetilformamida (10 ml), se añadió bromuro de bencilo (0,54 ml.; 4,5 mmol), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de añadir por goteo metanol: agua 1:1 (30 ml.) a la mezcla de reacción agitada, tuvo lugar la precipitación de un producto cristalino incoloro. Los cristales
20. fueron separados por filtración, lavados con metanol: agua
25. 1:1, y secados para dar el compuesto deseado, punto de fusión 179-182°C.

B. Sal sódica del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -metoxifusida-13(17),24-dien-21-óico.

30. A una solución de éster bencílico del ácido 16-de-



- sacetoxi-16 β -metoxifusídico (500 mg.; 0,86 mmol) en sulfóxido de dimetilo (25 ml.) se añadió hidróxido sódico acuoso 2N (5 ml.), y la mezcla fue agitada a 70°C durante 1,5 hora. -- Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió --
5. agua (25 ml.) gota a gota a la mezcla de reacción agitada -- precipitándose un producto cristalino. Los cristales fueron recogidos, lavados con metanol: agua 1:1, y secados para dar la sal sódica del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -metoxifusida-13(17),24-dien-21-óico (mezcla de isómeros-C-20), punto de
10. fusión 224-228°C (descomposición).

Hallado: C 66,82, H 9,33%

C₃₀H₄₇O₅Na, 1,5 H₂O

Precisa: C 67,01, H 9,37%

Ejemplos 37-39

15. Salas sódicas adicionales del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -alquilofoxifusida-13(17),24-dien-21-óico.

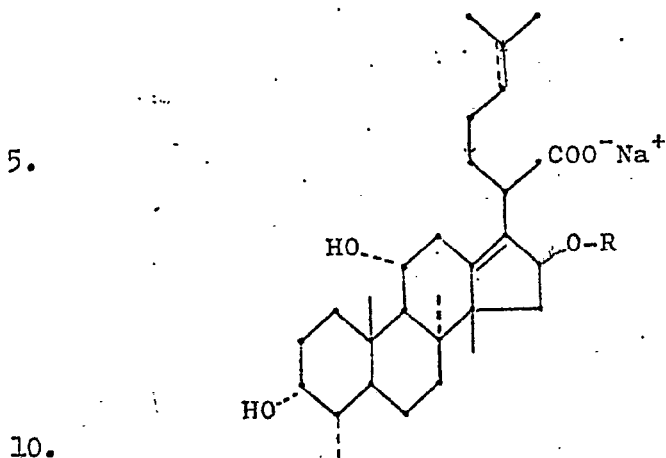
Sustituyendo el ácido 16-desacetoxi-16 β -etoxifusídico, el ácido 16-desacetoxi-16 β -(2'-fluoroetoxi)fusídico y el ácido 16-desacetoxi-16 β -(2', 2', 2'-trifluoroetoxi)fusídico al ácido 16-desacetoxi-16 β -metoxifusídico en el procedimiento del ejemplo 33, se prepararon las sales sódicas -- de los ácidos 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -alquilofoxifusida-13(17), 24-dien-21-óicos (mezclas de isómeros-C-20) relacionadas en la tabla III.

25.

30.



Tabla III



15.

Ejemplo	R	Punto de fusión (°C)
37	CH ₂ CH ₃	216-220 (descomposición)
38	CH ₂ CH ₂ F	170-178 (descomposición)
39	CH ₂ CF ₃	no determinado

Ejemplo 40

Acido 3 α , 11 α -dihidroxi-16 β -(2', 2', 2'-trifluoroetoxi)fusi-
da-13(17), 24-dien-21-óico.

20.

25.

A una suspensión de la sal sódica del ácido 3 α , 11 α -dihidroxi-16 β -(2', 2', 2'-trifluoroetoxi)fusida-13(17), 24-dien-21-óico (440 mg.) en agua (15 ml.) se añadió éter (15 ml.), y la mezcla agitada fue acidificada con ácido clorhídrico diluido. La fase orgánica fue separada, se extrajo con éter (10 ml.) la fase acuosa, y los extractos étereos combinados fueron lavados dos veces con agua, secados y evaporados en vacío para dar el compuesto deseado (mezcla de isómeros-C-20, proporción:aproximadamente 1:1) como una espuma incolora.

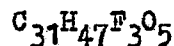
30.

Se cristalizó a partir de éter el residuo antes citado, se recogieron los cristales y se recrystalizaron dos



veces a partir del mismo disolvente para dar uno de los dos ácidos isómeros-C-20 en un estado puro, punto de fusión — 173-174°C. De acuerdo con la cromatografía de capa delgada (sistema disolvente: cloroformo:ciclohexano:metanol:ácido acético 80:10:2,5:10; reactivo de pulverización:ácido sulfúrico) el compuesto cristalino era el isómero-C-20 más polar.

Hallado: C 66,74, H 8,56%



Precisa C 66,89, H 8,51%

lc. Ejemplos 41-43

Isómeros-C-20 puros, adicionales de los ácidos 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -alquinoxifusida-13(17),24-dien-21-óicos.

15. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 40, pero sustituyendo la sal sódica del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -metoxifusida-13(17),24-dien-21-óico y las sales sódicas de los correspondientes derivados 16 β -etoxi y 16 β -(2'-fluoroetoxi) por el 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -(2',2',2'-trifluoroetoxi) fusida-13(17),24-dien-21-oato sódico, se obtuvo uno de los isómeros-C-20 puros de los ácidos 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -alquinoxifusida-13(17),24-dien-21-óicos relacionados en la tabla IV.

25.

30.

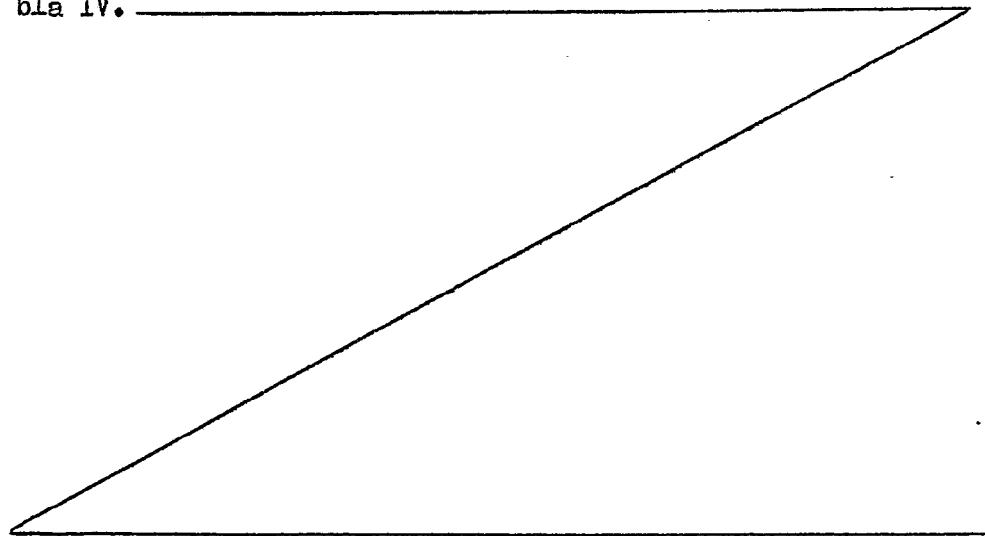
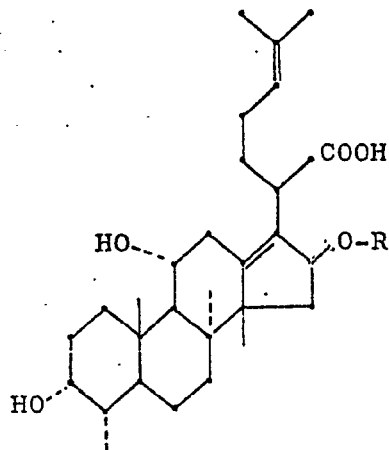




Tabla IV



10.

15.

Ejemplo	R	Punto de fusión (°C)
41	CH ₃	163-164
42	CH ₂ CH ₃	175-177
43	CH ₂ CH ₂ F	172-173

Ejemplo 44

Efecto bactericida in vitro del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -feniltiofusida-13(17),24-dien-21-óico comparado con el ácido fusídico.

20. A dos tubos conteniendo caldo NIH, se añadió:
- a. La sal sódica del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -feniltiofusida-13(17),24-dien-21-óico (10 μ g/ml.).
- b. La sal sódica del ácido fusídico (10 μ g/ml.).

25. Los tubos fueron inoculados con "Streptococcus pyogenes" para dar $9,2 \times 10^4$ organismos por ml., incubados a 37°C, y se determinó a intervalos los recuentos viables.

Se trató de manera similar un tercer tubo sin -- adición de ninguno de los antibióticos y se utilizó como con trol:

30.



Tubo	Recuento viable después de			
	0 Hora	1,5 Hora	4 Horas	7 Horas
5. a	$9,2 \times 10^4$	$1,4 \times 10^4$	$5,7 \times 10^2$	5×10
b	$9,2 \times 10^4$	$1,2 \times 10^5$	$1,5 \times 10^5$	$1,3 \times 10^5$
control	$9,2 \times 10^4$	$6,8 \times 10^5$	$2,4 \times 10^7$	$1,7 \times 10^8$

Ejemplo 45

Efecto in vitro de la combinación de ácido fusídico y ácido

10. $3\alpha, 11\alpha$ -dihidroxi-16 β -isopropiltio-fusida-13(17),24-dien-21-óico.

A tres tubos conteniendo caldo NIH, se añadió:

- a. La sal sódica del ácido fusídico (1^{μ} g/ml.).
- b. La sal sódica del ácido $3\alpha, 11\alpha$ -dihidroxi-16-isopropiltiofusida-13(17),24-dien-21-óico (3^{μ} g/ml.).
- 15. c. Una mezcla de las sales sódicas de ácido fusídico - (1^{μ} g/ml.) y ácido $3\alpha, 11\alpha$ -dihidroxi-16-isopropiltiofusida-13(17),24-dien-21-óico (3^{μ} g/ml.).

20. Los tubos fueron inoculados con "Staphylococcus aureus" para dar $1,4 \times 10^4$ organismos por ml., incubados a 37°C durante 24 horas, y se determinaron los recuentos viables.

Se trató de manera similar un cuarto tubo sin adición de ninguno de los antibióticos y se usó como control:

Tubo	Recuento viable
25. a	$1,8 \times 10^8$
b	$1,5 \times 10^6$
c	$7,3 \times 10^0$
Control	$6,2 \times 10^8$

30. Los organismos supervivientes en el tubo a son resis



tente al ácido fusídico, y los del tubo b son resistentes al ácido $3\alpha, 11\alpha$ -dihidroxi- 16β -isopropiltio-fusida-13(17), 24-dien-21-óico, mientras que la combinación de los dos compuestos del tubo c impide el desarrollo de resistencia.

5.

Ejemplo 46

Efecto in vitro de la combinación de ácido dihidro-fusídico y ácido $3\alpha, 11\alpha$ -dihidroxi- 16β -feniltio-fusida-13(17), 24-dien-21-óico.

A tres tubos conteniendo caldo NIH, se añadió:

- 10. a. La sal sódica de ácido dihidro-fusídico ($10 \mu\text{g/ml}$).
 - b. La sal sódica de ácido $3\alpha, 11\alpha$ -dihidroxi-16-feniltiofusida-13(17), 24-dien-21-óico ($10 \mu\text{g/ml}$).
 - c. Una mezcla de las sales sódicas de ácido dihidro-fusídico ($5 \mu\text{g/ml}$) y ácido $3\alpha, 11\alpha$ -dihidroxi-16-feniltiofusida-13(17), 24-dien-21-óico ($5 \mu\text{g/ml}$).
- 15.

Los tubos fueron inoculados con "Staphylococcus aureus" para dar $5,2 \times 10^5$ organismos por ml., incubados a 37°C durante 96 horas, y se determinaron los recuentos viables.

- 20. Se trató de manera similar un cuarto tubo sin adición de ninguno de los antibióticos y se usó como control:

		Recuentos viables después de				
		0	2	6 1/2	24	96 Horas
25.	Control	$5,2 \times 10^5$	$1,3 \times 10^6$	$4,6 \times 10^7$	$4,3 \times 10^8$	crecimiento total
	a		$4,1 \times 10^5$	$3,1 \times 10^5$	$6,3 \times 10^6$	" "
	b		$5,2 \times 10^4$	$1,1 \times 10^4$	$3,1 \times 10^6$	" "
	c		$1,5 \times 10^5$	$4,1 \times 10^4$	< 10	< 10

- 30. Los organismos supervivientes del tubo a son resistentes al ácido dihidro-fusídico, y los del tubo b son resistentes al ácido $3\alpha, 11\alpha$ -dihidroxi- 16β -feniltio-fusida-13(17),



24-dien-21-óico, mientras que la combinación de los dos com--
puestos del tubo c impide el desarrollo de resistencia.

Ejemplo 47

Prevención del desarrollo de resistencia contra el ácido fu-

5. sídico como resultado del tratamiento de "Staph. aureus" con
la sal sódica del ácido 3 α , 11 α -dihidroxi-16 β -isopropiltio-
fusida-13(17), 24-dien-21-óico.

Después de un pre-tratamiento de 48 horas de una ce
pa de "Staph. aureus" (Leo CC 178B) sensible al ácido fusídi-
10. co con concentraciones sub-inhedoras de ácido fusídico o el
compuesto del ejemplo 9, se determinaron las sensibilidades de
los compuestos pre-tratados y de la cepa original contra los
dos compuestos. Las determinaciones fueron realizadas por di-
luciones sucesivas en caldo-NIH, con un tamaño del inóculo de
15. 2.10⁵ organismos/ml., y leídas como IC₅₀ después de 18 y 48 -
horas. Los resultados pueden verse en la tabla B que sigue:

TABLA B

		IC ₅₀ en μ g/ml.			
20. Aislados de		18 horas		48 horas	
		Acido fu sídico	Compuesto del Ej. 8	Acido fusí dico	Compuesto del Ej. 8
	Cultivo de control	0,016	2	1	5
25.	Cultv. áci do fusídico	7,9	1,6	50	5
	Comp. del - cultivo del Ejemplo 8	0,016	5	0,020	16

La aparición de resistencia del cultivo de control
contra el ácido fusídico, según puede verse por los valores -
30. incrementados de IC₅₀, al cabo de 48 horas se ve incrementada



adicionalmente por el pre-tratamiento con ácido fusídico.

Sólo se observa un ligero descenso de la sensibilidad al compuesto del ejemplo 9. El pre-tratamiento con ácido fusídico no influyó en los resultados.

5. El pre-tratamiento del cultivo con el compuesto del ejemplo 8 impidió totalmente la aparición de resistencia contra el ácido fusídico.

Ejemplo 48

10. Actividad in vitro del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -etiliofusida-13(17),24-dien-21-óico contra "Staph. Aureus" antes y después de un número de transferencias.

Se realizaron diluciones sucesivas del compuesto antes citado en medio-NIH líquido y luego se inocularon fuertemente con una cepa sensible al ácido fusídico de "Staph. aureus" (Leo CC 178B) o bien con una variante resistente al ácido fusídico de la misma cepa (Leo CC 178A).

15. Después de cada 72 a 96 horas se realizaron transferencias desde los tubos que contenían la mayor cantidad del compuesto del ensayo y presentaban un crecimiento total. La tabla que sigue muestra las sensibilidades leídas después de realizar la incubación durante una noche.

TABLA C

25.	Staph. aureus	IC ₅₀ en μ g/ml.						
		antes	y después de un cierto número de -- transferencias					
		prime ra	segun da	Terce ra	Cuar ta	quin ta	sexta	
	Leo CC178B (sensible al ácido fusídico)	2,7	2,0	7,4	7,4	13,5	10,0	32
30.	Leo CC 178A (resistente al ácido fusídico)	2,7	2,3	3,8	4,3	4,2	4,0	4,0



Se verá por la tabla que la cepa sensible al ácido fusídico muestra un descenso de sensibilidad de 12 veces al compuesto en cuestión después de la sexta transferencia, -- mientras que la cepa resistente al ácido fusídico apenas --
 5. presentará cambio alguno de sensibilidad. Es éste un fenómeno altamente inesperado.

Ejemplo 49

Crema

10.	Acido 3 α , 11 α -dihidroxi-16 β -isopropiltiofusida-13(17), 24-dien-21-óico.....	20 gr.
	Petrolato.....	150 gr.
	Parafina líquida.....	150 gr.
	Espermaceti.....	50 gr.
	Monopalmitato de sorbitan.....	50 gr.
15.	Monopalmitato de sorbitan polioxietilénico.....	50 gr.
	Agua.....	<u>530 gr.</u>
		1000 gr.

Se calienta petrolato, parafina, espermaceti, mono-
 20. palmitato de sorbitan y monopalmitato de sorbitan polioxietilénico a 70°C y se añade lentamente al agua a 72°C con agitación. Se continúa la agitación hasta que se ha enfriado la -- crema. Se tritura ácido 3 α , 11 α -dihidroxi-16 β -isopropiltiofusida-13(17), 24-dien-21-óico en la base de crema y se homoge-
 25. niza usando un triturador de rodillo. Se llena la crema en tu bos flexibles de aluminio lacado.

Ejemplo 50

Unguento

	Sal sódica del ácido 3 α , 11 α -dihidroxi-16 β -etil- tiofusida-13(17), 24-dien-21-óico.....	20 gr.
	Parafina líquida.....	138 gr.
	Cetanol.....	4 gr.
30.	Lanolina anhidra.....	46 gr.



Ejemplo 50 (Continuación)

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 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -etiltiofusida-13(17),24-dien-21-óico. Se llena el ungüento en tubos de aluminio flexibles y lacados.

Ejemplo 51

10. Cápsula

Sal sódica del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -isopropiltiofusida-13(17)-en-21-óico.....	250 gr.
Celulosa microcristalina.....	145 gr.
Estearato de magnesio.....	<u>5 gr.</u>
	400 gr.

15. 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 nº 00 (Parke Davis & Co.) usando un peso de llenado por cápsula de 400 mg.

Ejemplo 52

20. Preparación de Tabletas

Acido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -isopropiltiofusida-13(17),24-dien-21-óico.....	250 gr.
Avicel PH 101.....	120 gr.
STA-Rx 1500.....	120 gr.
Estearato de magnesio.....	10 gr.

25. Se mezcla entre sí el ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -isopropiltiofusida-13(17),24-dien-21-óico, el 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.



Ejemplo 53

Preparación de suspensión

	Acido 3 α , 11 α -dihidroxi-16 β -feniltiofusida-13 (17), 24-dien-21-óico.....	5,00 gr.
5.	Acido cítrico.....	0,45 gr.
	Monohidrogenfosfato sódico.....	0,70 gr.
	Sucrosa.....	25,00 gr.
	Tween 80.....	0,05 gr.
	Sorbato potásico.....	0,20 gr.
10.	Carboximetilcelulosa-Na.....	0,50 gr.
	Agua purificada.....	c.s. para 100 ml. de suspensión

Los cristales son micronizados y suspendidos en una solución del ácido cítrico, el monohidrogenfosfato sódico, -

15. la sucrosa, el sorbato potásico y el Tween 80 en 50 ml. de agua, si es necesario bajo ligero calentamiento. Se disuelve la carboximetilcelulosa-Na en 20 ml. de agua hirviendo. Después del enfriamiento, se añade a los otros ingredientes. La suspensión es homogeneizada en una mezcladora y finalmente se

20. añade agua purificada a un volumen total de 100 ml.

Ejemplo 54

Crema

	Acido 3 α , 11 α -dihidroxi-16 β -isopropiltiofusida-13(17), 24-dien-21-óico (A).....	10 gr.
25.	Acido 16-desacetoxi-16 β -etiloxifusídico (B)....	10 gr.
	Petrolato.....	150 gr.
	Parafina líquida.....	150 gr.
	Espermaceti.....	50 gr.
	Monopalmitato de sorbitan.....	50 gr.
30.	Monopalmitato de sorbitan polioxietilénico.....	50 gr.



Ejemplo 54 (Continuación).

Agua.....	<u>530 gr.</u>
	1000 gr.

- Se calienta petrolato, parafina, espermaceti, mono palmitato de sorbitan, y monopalmitato de sorbitan polioxietilénico a 70°C y se añade lentamente el agua a 72°C con agitación. Se continúa la agitación hasta que se ha enfriado la crema. Se tritura A y B en la base de crema y se homogeniza usando una trituradora de rodillo. Se llena la crema en tubos flexibles de aluminio lacado.

Ejemplo 55

Unguento

Sal sódica del ácido 16-desacetoxi-16 β -isopropilsulfonil fusídico (A ₂).....	2,5 gr.
15. Sal sódica del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -isopropiltiofusida-13(17),24-dien-21-óico (B ₂).....	7,5 gr.
Parafina líquida.....	138 gr.
Cetanol.....	4 gr.
Lanolina anhidra.....	46 gr.
Petrolato.....	<u>802 gr.</u>
20.	1000 gr.

Se funde parafina, cetanol, lanolina y petrolato a 70°C. Después del enfriamiento por debajo de 40°C, se tritura A₂ y B₂. Se llena el unguento en tubos flexibles y lacados.

Ejemplo 56

25. Sal sódica del ácido fusídico.....	125 gr.
Sal sódica del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -etiltiofusida-13(17),24-dien-21-óico.....	125 gr.
Celulosa microcristalina.....	145 gr.
Estearato de magnesio.....	<u>5 gr.</u>
30.	400 gr.



Se pasa los ingredientes a través de un tamiz de mallas del numero 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.

5.

Ejemplo 57

Unguento

	Sal sódica del ácido fusídico (A).....	10 gr.
	Sal sódica del ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -feniltiofusida-13(17),24-dien-21-óico (B).....	10 gr.
10.	Parafina líquida.....	138 gr.
	Cetanol.....	4 gr.
	Lanolina anhidra.....	46 gr.
	Petrolato.....	<u>792 gr.</u>
		1000 gr.

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

Ejemplo 58

20. Crema

	Acido fusídico (A ₁).....	5 gr.
	Acido 3 α ,11 α -dihidroxi-16 β -feniltiofusida-13(17),24-dien-21-óico (B ₁).....	15 gr.
	Petrolato.....	150 gr.
25.	Parafina líquida.....	150 gr.
	Espermaceti.....	50 gr.
	Monopalmitato de sorbitan.....	50 gr.
	Monopalmitato de sorbitan polioxietilénico.....	50 gr.
	Agua.....	<u>530 gr.</u>
30.		1000 gr.



Se calienta petrolato, parafina, espermaceti, mono-
palmitato de sorbitan, y monopalmitato de sorbitan polioxieti-
lénico a 70°C y se añade lentamente el agua a 72°C con agita-
ción. Se continúa la agitación hasta que se ha enfriado la --
5. crema. Se tritura A₁ y B₁ en la base de crema y se homogeniza
usando un triturador de rodillos.

Se llena la crema en tubos flexibles de aluminio la-
cado.

N O T A

10. La Patente de Invención que se solicita por veinte
años para España, de acuerdo con la vigente Legislación, debe
ra recaer sobre: "METODO PARA PRODUCIR NUEVOS DERIVADOS DEL
ACIDO FUSIDICO", con Prioridad de la solicitud de Patente en
Gran Bretaña nº 49714/75, de fecha 3-12-75, y Prioridad de -
15. la solicitud de Patente en Gran Bretaña nº 16015/76, de fecha
20-4-76, según las características esenciales de las siguien-
tes: _____

20.

25.

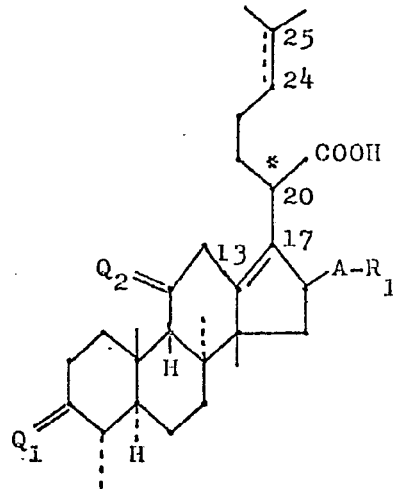
30.

..//..

REIVINDICACIONES

1ª.- Método para producir nuevos derivados del ácido fusídico, que responde a la fórmula general I

5.

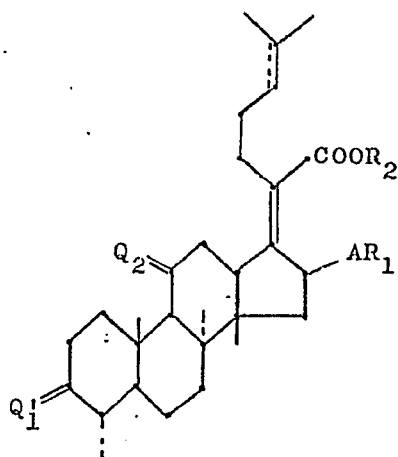


10.

15. fórmula en la que la línea de puntos entre C-24 y C-25 indica que los átomos de carbono en cuestión están conectados bien sea por un enlace doble o bien por un enlace sencillo, y el asterisco de C-20 indica que los compuestos existen en dos formas diastereómeras; y en dicha fórmula Q₁ y Q₂ significan el grupo $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{HO} \end{matrix}$ u oxígeno, A representa oxígeno o azufre, y R₁ -
20. representa un radical alquilo lineal o ramificado, sin sustituir o sustituido que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un radical alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un radical cicloalquilo sin sustituir o sustituido que tiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo alicíclico, un
25. radical aralquilo o arilo sin sustituir o sustituido; o un radical heterocíclico que tiene 5 ó 6 átomos en el anillo y que contiene átomos de oxígeno, azufre y/o nitrógeno; los diastereómeros puros de los compuestos de fórmula I y sus mezclas, y las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables y
30. los ésteres fácilmente hidrolizables de los compuestos de for

mula I, en el que se ~~hace~~ reaccionar un compuesto de fórmula II:

5.



II

10.

fórmula en la que Q₁ significa Q₁ como ha sido definido más arriba o $\begin{matrix} H \\ \diagdown \\ R_3O \end{matrix}$, representando R₃ un radical alcanoilo, aralcanoilo o aroilo; R₁, A, Q₂ y la línea de puntos entre C-24 y C-25 tienen el significado definido más arriba; y R₂ representa un radical bencilo o un radical bencilo sustituido, con una base inorgánica u orgánica en presencia de un disolvente orgánico para formar un compuesto de fórmula I que es recuperado bajo la forma de un ácido, o una sal que puede convertirse en un éster fácilmente hidrolizable tal como ha sido definido en la reivindicación 1.

2^a.- Método para producir nuevos derivados del ácido fusídico, según reivindicación 1^a, y en el que para separar los dos isómeros-C-20 posibles de un compuesto de fórmula I se somete una mezcla de los dos isómeros puros a una cristalización fraccionada.

3^a.- Método para producir nuevos derivados del ácido fusídico, según reivindicación 2^a, en el que se lleva a cabo la separación por cromatografía.

30.

4^a.- "MÉTODO PARA PRODUCIR NUEVOS DERIVADOS DEL -

ACIDO FUSIDICO".

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

5.

Madrid,

15 NOV. 1977

LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S
(LØVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONS-
SÆLSKAB).

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P.P.

Firmado: M.^a Dolores Jorquera