



ESPAÑA

CONCEDIDA

10 ES	11	NUMERO	10 A1
21		461.210	
22		FECHA DE PRESENTACION	
		30-7-1977	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
712.360	6-8-76	EE.UU.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO4D	

54 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN DERIVADO DE OLEANDOMICINA"

71 SOL.
PFIZER INC. (CASE 5782)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América

72 INVENTOR (ES)
Frank Christian Sciavolino

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P-66.616)

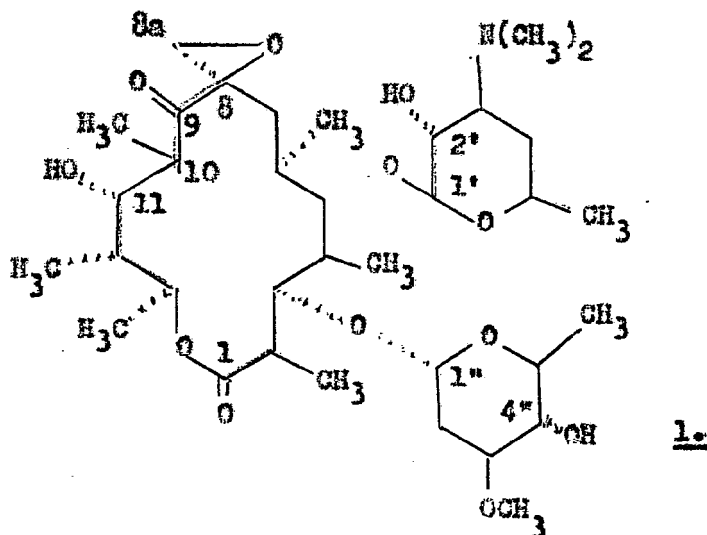
UNE A-4 MOD. 3106

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en el presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20 JUL. 1978

BAD ORIGINAL

La oleandomicina, su producción en caldos de fermentación y su uso como agente antibacteriano fueron descritos primeramente en la patente estadounidense No. 2.757.123, cuya revelación se incorpora en esta memoria como referencia. El compuesto de producción natural es sabido que tiene la estructura:



El esquema de numeración convencionalmente aceptado y la representación estereoquímica de la oleandomicina 1. y compuestos similares se ilustra en una variedad de posiciones.

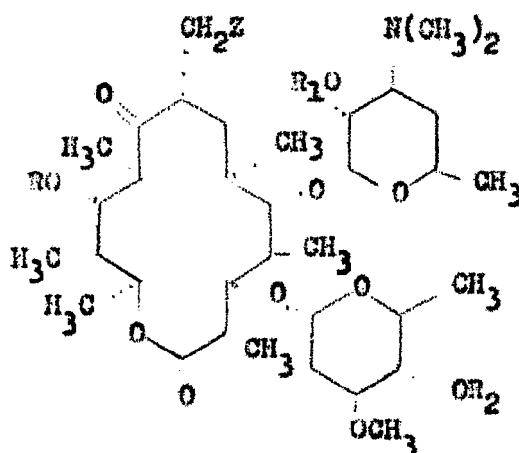
Se conocen varias modificaciones sintéticas de este compuesto, particularmente aquellas en las cuales de uno a tres grupos hidroxilo encontrados en las posiciones 2', 4'' y 11 son esterificados como ésteres acéticos. Además, se describen en la patente estadounidense No. 3.022.219 modificacio

nesen las cuales el acetilo de los ésteres mencionados precedentemente es reemplazado con otro, preferiblemente no ramificado, alcánfio inferior de dos a seis átomos de carbono o mitad trifluoroacetilo.

También son conocidas las oleandomicinas semi-sintéticas en las cuales uno o varios de los hidrógenos de los grupos hidroxilo mencionados precedentemente son reemplazados con un tri(alquilo inferior)sililo y preferiblemente con un grupo trimetilsililo.

Los novedosos compuestos de acuerdo con la presente invención consisten en los productos de transformaciones sintéticas secuenciales, realizadas sobre la oleandomicina natural y sus derivados. Además, los métodos químicos empleados en estas transformaciones han sido descubiertos que operan solamente sobre el grupo funcional que se está cambiando.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son derivados de la oleandomicina y tienen la estructura



y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

R es seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno y n-alcanoílo que tiene de dos a tres átomos de carbono;

R<sub>1</sub> es seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno y n-alcanoílo que tiene de dos a tres átomos de carbono;


R<sub>2</sub> es seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno y n-alcanoílo que tiene de dos a tres átomos de carbono;

Z es seleccionado entre el grupo que consiste en -N=CHN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHR<sub>5</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OR<sub>4</sub>, -R<sub>3</sub>, Cl y en imidazol-1-ilo;

R<sub>3</sub> es alquilo que tiene de uno a tres átomos de carbono;

R<sub>4</sub> es seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcanoílo con dos a seis átomos de carbono y SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;

R<sub>5</sub> es seleccionado entre el grupo que consiste en  $\overset{\text{O}}{\parallel}$  -CR<sub>6</sub> y -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;

R<sub>6</sub> es seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alilo con uno a seis átomos de carbono, amino (-NH<sub>2</sub>), alquilamino con uno a seis átomos de carbono, piridilo, anilino, alfa-tienilo, y  X, siendo seleccionado dicho susti

tuyente X entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo con una a cuatro átomos de carbono, alcoxicarbonilo con uno a cuatro átomos de carbono en el grupo alcoxi,  $CF_3$ , alcoxi con uno a cuatro átomos de carbono,  $CONH_2$  y  $-NO_2$ ; y

$R_7$  es seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono y



siendo dicho sustituyente Y seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo con uno a cuatro átomos de carbono, cloro y  $-CF_3$ .

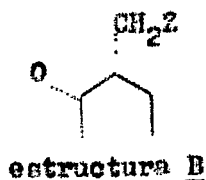
Los novedosos compuestos de acuerdo con la presente invención tienen la capacidad de combatir infecciones causadas por organismos susceptibles y son valiosos como agentes antibióticos y antibacterianos. A este respecto son de interés varias modalidades preferidas de realización de la presente invención. Estas modalidades de realización incluyen a la 8,8a-desoxi-8-hidroximetil oleandomicina y sus derivados esterificados; es decir, aquellos derivados en los cuales de uno a tres de los grupos hidroxilo en las posiciones 2', 4" y 11 están esterificados con grupos alcancóilo que tienen de dos a tres átomos de carbono, 8,8a-desoxi-8-tosiloximetil oleandomicina y sus derivados esterificados en los cuales los grupos esterificadores y sus posiciones son definidos como precedentemente, 8,8a-desoxi-8-aminometil oleandomicina y sus derivados esterificados en los cuales los grupos esterificadores y sus posición

son definidos como precedentemente, 8,8a-desoxi-8-N-acil y N-sulfonil aminometil oleandomicina y sus derivados esterificados en los cuales los grupos esterificadores y sus posiciones son definidos como precedentemente, 8,8a-desoxi-8-N-(acetil)aminometil oleandomicina y sus derivados esterificados en los cuales los grupos esterificadores y sus posiciones son definidos como precedentemente, 8,8a-desoxi-8-N-(formil)aminometil oleandomicina y sus derivados esterificados en los cuales los grupos esterificadores y sus posiciones son definidos como precedentemente, 8,8a-desoxi-8-(dimetilaminometilidenil)aminometil oleandomicina y sus derivados esterificados en los cuales los grupos esterificadores y sus posiciones son definidos como precedentemente, 8,8a-desoxi-8-clorometil oleandomicina y sus derivados esterificados en los cuales los grupos esterificadores y sus posiciones son definidos como precedentemente, 8,8a-desoxi-8-(imidazol-1-il)metil oleandomicina y sus derivados esterificados en los cuales los grupos esterificadores y sus posiciones son definidos como precedentemente y 8,8a-desoxi-8-azidometil oleandomicina y sus derivados esterificados en los cuales los grupos esterificadores y sus posiciones son definidos como precedentemente.

Los novedosos compuestos de oleandomicina de acuerdo con la presente invención son preparados a partir de oleandomicina natural y sus derivados acilados en los cuales de uno a tres grupos hidroxilo en las posiciones 2', 4" y 11 son aci

lados con grupos alcofílo que tienen de dos a tres átomos de carbono. Los métodos por los cuales se preparan los derivados acilados de la oleandomicina natural se describen en la patente estadounidense 3.022.219.

Al estructura A precedente ilustra la configuración de estos compuestos de oleandomicina. Se puede ver por la comparación de la estructura A y la oleandomicina que las diferencias entre los compuestos de la presente invención y la oleandomicina están contenidas en la estructura parcial B y los grupos  $R$ ,  $R_1$  y  $R_2$ .



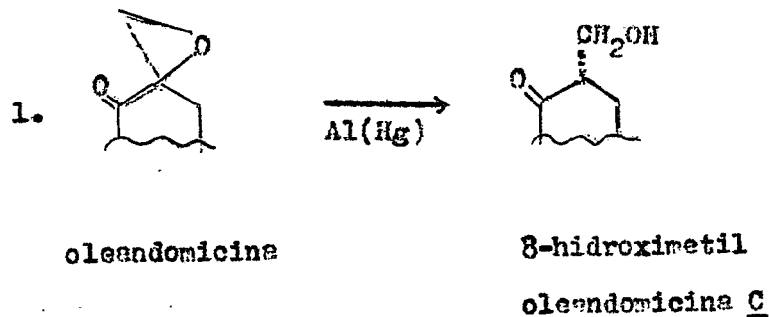
Por consiguiente, los compuestos de acuerdo con la presente invención serán representados en esta memoria por la estructura parcial B.

Para los fines de la explicación siguiente, los derivados esterificados se tomarán como significando compuestos de oleandomicina en los cuales de uno a tres de los grupos hidroxilo en las posiciones 2', 4" y 11 son esterificados con grupos n-alcofílo que tienen de dos a tres átomos de carbono. Además, cualquiera de los compuestos no esterificados (en las posiciones 2', 4" y 11) de la presente invención son convertibles, excepto cuando se exprese lo contrario, en cualquiera

de sus derivados esterificados reivindicados según lo definido precedentemente de acuerdo con el método de la patente estadounidense No. 3.022.219 y este procedimiento es revelado por esta memoria.

También es revelado por esta memoria que los derivados esterificados reivindicados de los materiales de partida del compuesto de oleandomicina para los procedimientos de la presente invención también son funcionales en aquellos procedimientos, excepto cuando se exprese lo contrario.

El procedimiento ilustrado en la reacción 1 para la preparación de la nueva 8,8a-desoxi-8-hidroximetil oleandomicina, fórmula C, o sus derivados 2'-acilo o 2',4"-diacilo es el clivaje reductivo del 8,8a-epóxido de la oleandomicina natural, 2'-acil-oleandomicina o 2',4"-diaciloleandomicina con cualquier reactivo que realiza una reducción selectiva sobre el epóxido para dar el alcohol primario. Los reactivos típicos incluyen las amalgamas metálicas tales como amalgama de zinc, amalgama de magnesio y especialmente amalgama de aluminio



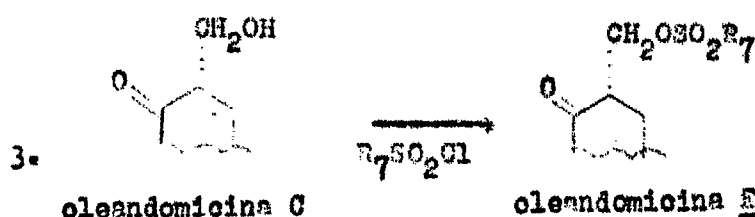
El procedimiento típico para el proceso de la reacción 1 comprende permitir el contacto entre la oleandomicina o sus derivados acilados precedentes y la amalgama metálica en un solvente de solubilización para la oleandomicina tal como alcohol, éter, éter húmedo, benceno, alcohol acuoso, tetrahidrofurano, tetrahidrofurano acuoso, dioxano, dioxano acuoso o mezclas de los mismos hasta que la reacción se complete esencialmente. La temperatura para la reacción se incluye en un margen entre temperatura ambiente y la de reflujo del solvente y el procedimiento típico reclama la temperatura ambiente.

Después de la separación de las sales inorgánicas complejas, el producto se puede aislar y purificar de acuerdo con métodos apropiados que dependen de las características físicas del producto. Las técnicas que se pueden emplear incluyen recristalización, liofilización, cromatografía, cromatografía líquida a alta presión y extracción.

Si se lo desea, el grupo 8-hidroximetilo de la oleandomicina, fórmula C, derivado 2'-4"-diacilo se puede proteger con un grupo sililo tal como trimetilsililo o preferiblemente dimetil-t-butilsililo de acuerdo con los métodos informados para la unión de tales grupos. Entonces, cualquiera de los grupos protegidos, si se lo desea, puede ser convertido en los derivados triesterificados, según lo definido precedentemente, por el método de la patente estadounidense 3.022.219.



esterificados es realizada poniendo en contacto 8,8a-desoxi-8-hidroximetil oleandomicina, fórmula C, o sus derivados esterificados con un agente de sulfonación que puede ser cualquier cloruro de sulfonilo. Los cloruros de sulfonilo preferidos son aquellos compuestos de fórmula  $R_7SO_2Cl$ , en los cuales  $R_7$  tiene el significado dado precedentemente.

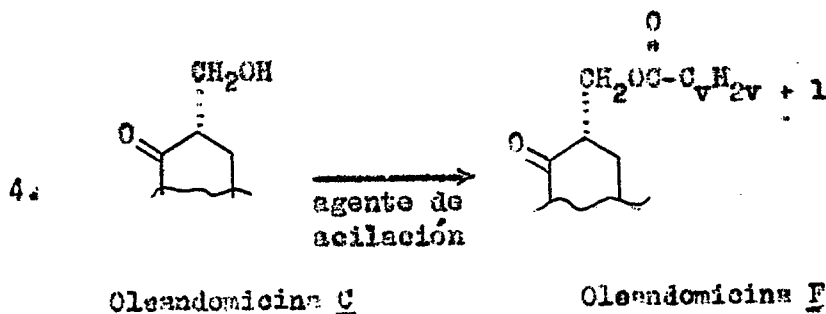


El procedimiento típico que funciona para permitir la prosecución de la reacción 3 es el siguiente. Si se emplea un cloruro de sulfonilo como agente de sulfonación, la formación de la oleandomicina, fórmula E, típicamente se realizará por contacto de la oleandomicina, fórmula C, o sus derivados esterificados, con aproximadamente un equivalente de cloruro de sulfonilo en un solvente de amina orgánica tal como trietilemina, piridina o lutidina, diluida, si se desea, con un solvente orgánico inerte, tal como cloroformo, benceno, cloruro de metileno o tolueno.

El producto se puede entonces aislar dividiendo la mezcla de reacción entre una fase acuosa básica amortiguada y una fase orgánica en la cual el producto es soluble, seguido por purificación del producto por técnicas cromatográficas,

de cristalización o liofilización, cuya elección dependerá de las características físicas del producto.

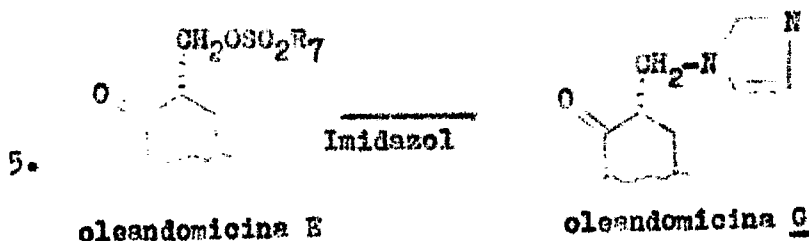
La preparación de la nueva 8,8a-desoxi-8-(aciloxi)-metil oleandomicina, fórmula F, o sus derivados esterificados se realiza de manera similar al procedimiento del cloruro de sulfonilo precedente, poniendo en contacto la 8,8a-desoxi-8-hidroximetil oleandomicina, fórmula C, o sus derivados esterificados con un agente de acilación de acuerdo con la fórmula  $(C_vH_{2v} + 1 \frac{O}{O})_2O$  ó  $C_vH_{2v} + 1 \frac{O}{O}Cl$ , siendo dicha v un número entero de uno a cinco.



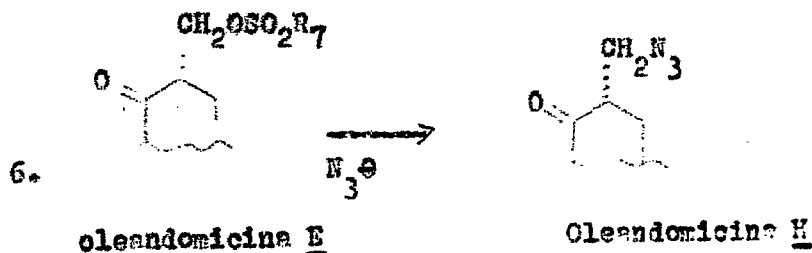
Adicionalmente, si se emplea un anhídrido o anhídrido mixto como agente de acilación, la puesta en contacto de la oleandomicina, fórmula C o sus derivados esterificados con aproximadamente un equivalente de dicho tipo de agente de acilación en cualquier solvente orgánico inerte en el cual la oleandomicina, fórmula C, y el agente de acilación son solubles, producirá la formación de oleandomicina, fórmula F

La nueva 8,8a-deoxi-8-(imidazol-1-il)metil oleandomicina, fórmula G, o sus derivados esterificados, es preparada por desplazamiento del grupo 8-sulfoniloxi, preferiblemente 8-tosiloxi, de la 8,8-deoxi-8-(sulfoniloxi)metil oleandomicina, fórmula F, o sus derivados esterificados con imidazol.

Un procedimiento típico requiere calentar una solución de oleandomicina, fórmula F, e imidazol en un solvente aprótico polar, tal como dimetilformamida o dimetilsulfóxido a temperaturas de 25°C a 100°C hasta que el desplazamiento se complete esencialmente. El aislamiento del producto se puede lograr por división del residuo de la reacción entre una fase básica acuosa amortiguada y una fase orgánica en la cual el producto sea soluble, típicamente acetato de etilo. El producto bruto resultante se puede entonces purificar por la técnica cromatográfica, de recristalización o de liofilización, cuya elección dependerá del producto, en cuanto a sus características físicas.



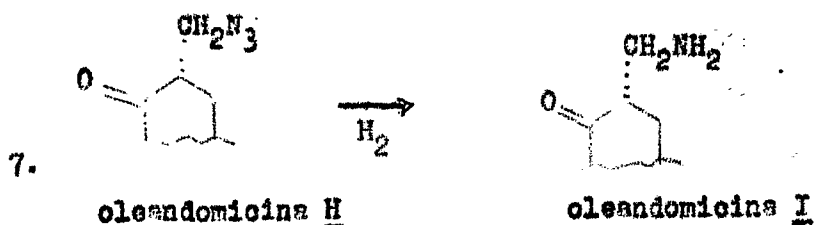
De manera similar, el grupo sulfoniloxi, preferiblemente tosiloxi, de la oleandomicina F o sus derivados esterificados, se puede desplazar con el ion azida permitiendo así la preparación de la nueva 8,8a-desoxi-8-azidometil oleandomicina H o sus derivados esterificados.



Los compuestos preparados de acuerdo con la presente invención en los que Z es una amina o derivado de amina se preparan a partir de 8,8a-desoxi-8-azidometil oleandomicina o sus derivados esterificados por reducción de la azida bajo diversas condiciones y, si se lo desea en casos determinados, la condensación de la 8,8a-desoxi-8-aminometil oleandomicina o sus derivados esterificados resultantes con agentes de amidación, sulfonamidación o iminación. Estos compuestos de oleandomicinas resultantes de tales transformaciones consisten en 8,8a-desoxi-8-aminometil oleandomicina I, 8,8a-desoxi-8-N-(dialquil)aminometil oleandomicina, fórmula J, 8,8a-desoxi-8-N-(dialquil)aminometilidenil)aminometil oleandomicina, fórmula K, 8,8a-desoxi-8-N-(R<sub>6</sub>CO)-aminometil oleandomicina, fórmula L, 8,8a-desoxi-8-N-(R<sub>7</sub>CO<sub>2</sub>)aminometil oleandomicina, fórmula L.

mula M, y sus derivados esterificados. La preparación de oa de uno de dichos compuestos de oleandomicina se describe a continuación.

Bajo condiciones normales de hidrogenación catalítica a baja presión (hasta 7 kg/cm<sup>2</sup>), se reduce la 8-azidometil oleandomicina, fórmula H, o sus derivados esterificados a 8,8a-desoxi-8-aminometil oleandomicina, fórmula I, o sus derivados esterificados, de acuerdo con la reacción 7.



Un método típico emplea oleandomicina, fórmula H, con solventes para solubilización tales como agua, metanol, etanol, isopropanol o mezclas de los mismos y catalizadores de metales nobles tales como paladio sobre carbón, óxido de platino y lo similar para la hidrogenación de oleandomicina, fórmula H, a oleandomicina, fórmula I. Una vez que la hidrogenación queda esencialmente completa, el producto se puede aislar por cromatografía, liofilización o recristalización del residuo de la reacción, cuya selección dependerá de las características físicas del producto.

Alternativamente, se puede preparar oleandomicina,

fórmula I, aminando reductivamente la correspondiente 8a-aldehído oleandomicina. La 8-hidroximetil oleandomicina, fórmula G, es oxidada a la correspondiente 8a-aldehído oleandomicina usando métodos de oxidación tales como la reacción de Jones, la reacción de dimetilsulfóxido y carbodiimida o la reacción de sal hidrocioruro del trióxido de cromo de Corey. Esta 8a-aldehído oleandomicina intermedia es luego convertida a la 8a-aminometil oleandomicina, fórmula I tratándola con amoníaco bajo condiciones de hidrogenación catalítica.

La N-dialquil 8,8a-desoxi-8-aminometil oleandomicina, fórmula J, o sus derivados esterificados, se forman a partir de 8,8a-desoxi-8-azidometil oleandomicina, fórmula H, o sus derivados esterificados por alquilación catalítica reductiva, como lo indica la reacción 8.

Empleando el mismo método de hidrogenación catalítica que se describe precedentemente para la formación de oleandomicina, fórmula I, e incluyendo en el solvente una cantidad apropiada de n-alcenal que tenga de uno a tres átomos de carbono, la hidrogenación de la 8-azidometil oleandomicina, fórmula H, o sus derivados esterificados, forma in situ 8,8a-desoxi-8-aminometil oleandomicina, fórmula I, o sus derivados esterificados, que luego son alquilados reductivamente con el n-alcenal.



Una vez que la reacción está esencialmente completa, se enfría rápidamente vertiéndola sobre agua helada. Después de la extracción, o el uso de otras técnicas de aislamiento apropiadas, el producto se puede purificar por cromatografía o recristalización, dependiendo la elección de las características físicas del producto.

Los derivados de amida  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ (\text{R}_6\text{C}-) \end{matrix}$  y sulfonamida ( $\text{R}_7\text{SO}_2-$ )

de fórmula L y M respectivamente, de la 8,8a-deoxi-8-amino-metil oleandomicina, fórmula I, o sus derivados esterificados se forman por contacto de la oleandomicina, fórmula I, o sus derivados esterificados con un agente de amidación o sulfonamidación de acuerdo con la fórmula:  $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH}$ ,  $\text{C}_v\text{H}_{2v+1}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{O}$ ,

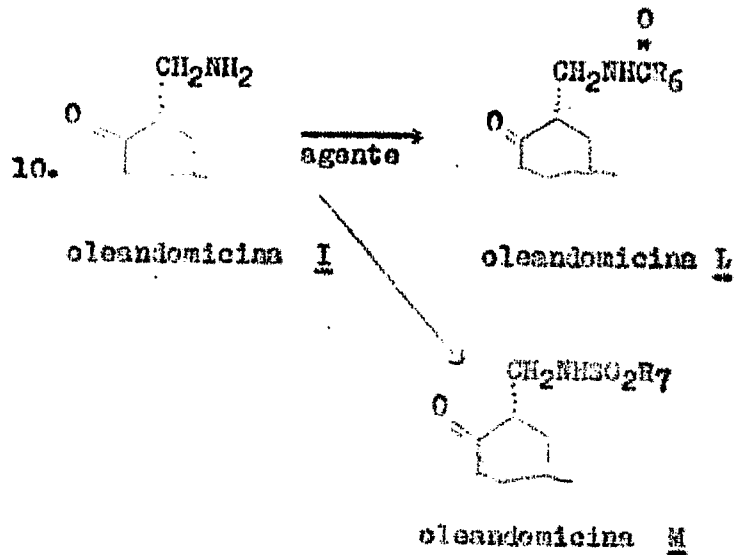
$\text{C}_v\text{H}_{2v+1}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{Cl}$ ,  $\text{HNCO}$ , alquilo-NCO con uno a cuatro átomos de

carbono en el grupo alquilo,  $\text{PhNC}$ , cloruro de nicotinilo, cloruro de isonicotinilo, cloruro de picolinilo, cloruro de alfa-tienilo, alquilo-SO<sub>2</sub>Cl con uno a cinco átomos de carbono

en el grupo alquilo,  $\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{Cl}$  o  $\text{Y}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{Cl}$  en donde:

v es un número entero de uno a cinco; X es seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo con uno a cuatro átomos de carbono; alcoxicarbonilo con uno a cuatro átomos de carbono en el grupo alcoxi,  $\text{CF}_3$ , alcoxi con uno a cuatro átomos de carbono,  $-\text{CONH}_2$  y  $-\text{NO}_2$ ; e Y es seleccionado

entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, alquilo con uno a cuatro átomos de carbono y  $-CF_3$ .



El procedimiento habitual emplea álcali diluido o una amina orgánica tal como piridina, trietilamina o luti-dina como una base en el caso del ácido y agentes de cloruro de sulfonilo a fin de neutralizar el cloruro de hidrógeno. La selección de la base dependerá del tipo de producto y del agente empleado. Además, la amina orgánica también puede ac-tuar como solvente o se puede diluir con un solvente orgánico inerte tal como cloroformo, benceno o cloruro de metileno. Se emplean tanto solventes miscibles como immiscibles en agua tales como tetrahidrofurano o cloroformo con la base alcali-

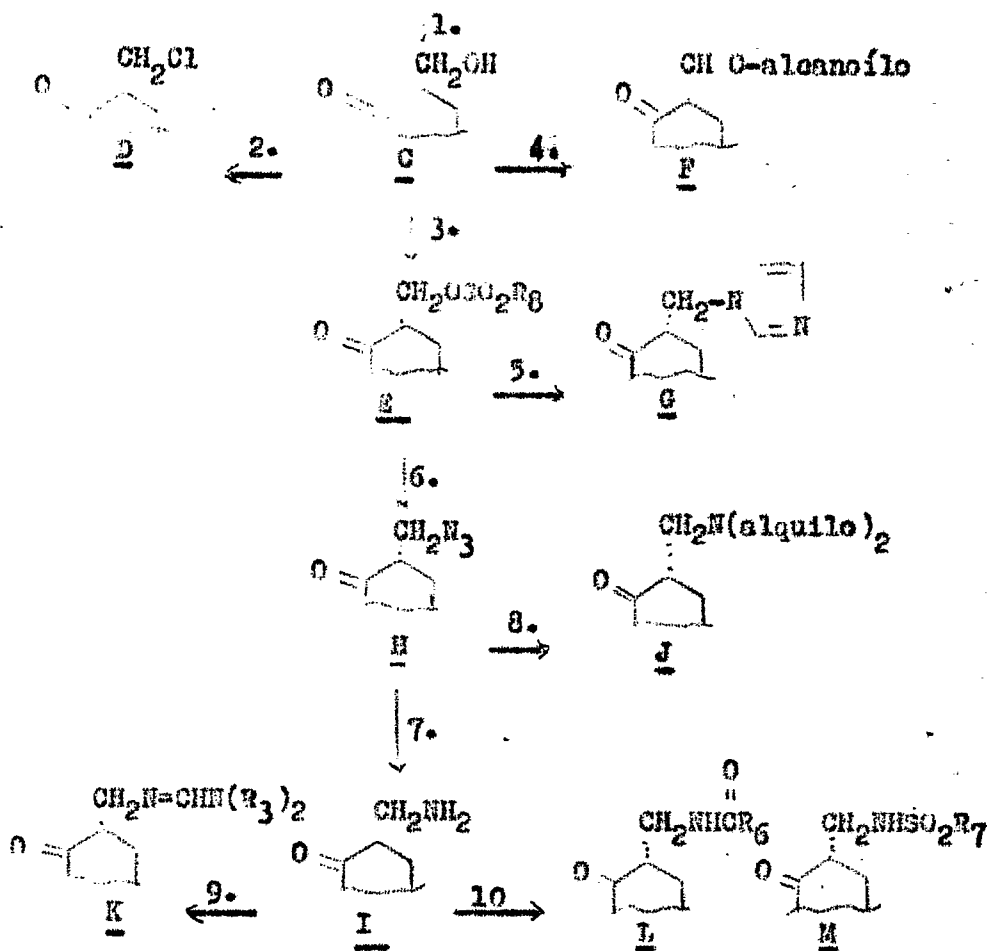
na diluida. En el caso de la formación de urea ( $R_6 = NH_2$ ,  $NH$ -alquilo o  $PhNH$ ), el solvente elegido debe ser tal que no reaccione con el material isocianato de partida. En el caso de agentes anhídrido y anhídrido mixto, se puede emplear con éxito un solvente en el cual la oleandomicina, fórmula I, y el agente son solubles, y no es necesaria una base. Tales solventes incluyen al metanol, etanol, acetato de etilo, acetona, isopropanol, *n*-propanol, cloroformo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y metiletilcetona. El margen de temperatura para la reacción en todos los casos incluye desde un baño de hielo a la de reflujo del solvente y típicamente será la temperatura ambiente. Una vez que se completa esencialmente la reacción, el residuo de la reacción se puede dividir entre una fase acuosa básica amortiguada y una fase orgánica en la cual el producto es soluble, típicamente cloroformo o acetato de etilo. El producto bruto aislado resultante puede entonces purificarse por técnicas de cromatografía, liofilización, recristalización, cromatografía líquida a alta presión o extracción/evaporación, cuya elección dependerá de las características físicas del producto.

Los procedimientos descriptos precedentemente producen todos los productos novedosos de la presente invención. Por la descripción de estos procedimientos, es evidente que son interrelacionados y dependientes, en algunos casos de un producto formado previamente de acuerdo con la presente inven-

ción. Dicha interrelación está representada en el esquema A en el cual los números enteros indican la reacción particular de los procedimientos precedentes.

ESQUEMA A

oleandemicina natural



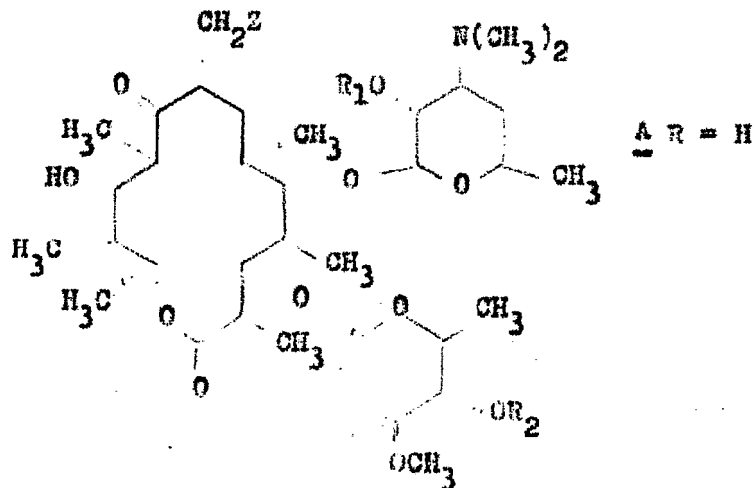
Las sales de edición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de oleandomicina de la presente invención son preparadas poniendo en contacto una solución de un compuesto de acuerdo con la presente invención en un solvente apropiado tal como acetona con un equivalente estequiométrico de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico o sulfúrico; un ácido orgánico seleccionado entre el grupo que consiste en ácido aspártico, cítrico, tartárico, glucónico, succínico y estéarico; o un ácido alquil-sulfúrico tal como el ácido laurilsulfúrico. La sal se precipita después de la reacción de neutralización o, si es necesario, después de la evaporación parcial de la solución de reacción. El producto se puede recuperar por filtración, centrifugación o liofilización.

Los compuestos de oleandomicina de acuerdo con la presente invención son eficaces para inhibir el crecimiento de microorganismos, especialmente los microorganismos Gram-positivos. Es decir, la elevada actividad contra los organismos Gram-positivos demostrada en general por estos compuestos se puede oponer en algunos aspectos a la inferior actividad demostrada contra determinados organismos Gram-negativos, especialmente virulentos y bien conocidos. La tabla siguiente ilustra el espectro antibiótico in vitro de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Las pruebas fueron reali-

zadas de acuerdo con el método de "concentración inhibitoria mínima" (MIC) de Ericsson y Sherris [H. M. Ericsson y J. O. Sherris, Acta. Pathol. Microbiol. Scand. Suppl., 217B, 64, (1971) 7.

TABLA I

Valores MIC (mcg/ml) de algunas modificaciones C<sub>8</sub> de derivados semisintéticos de oleandomicina



Z	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	<u>01A005*</u>	<u>01A400R*</u>	<u>020203*</u>	<u>51A226+</u>	<u>pn.53A009+</u>	<u>58D009+</u>	<u>Sicca 660001+</u>
OH	Ac	H	6,25	12,5	1,56	>200	>200	>200	0,39
Cl	H	Ac	3,12	50	1,56	200	>200	>200	≤ 0,1
TSO	Ac	H	100	200	3,12	>200	>200	>200	3,12
1mdazol-1-11o	H	Ac	0,39	6,25	-	>200	>200	>200	≤ 0,1
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Ac	25	50	50	>200	>200	>200	1,56
NHCH	H	Ac	6,25	50	1,56	>200	>200	>200	0,20
NHCH <sub>2</sub>	H	Ac	>200	>200	>200	>200	>200	>200	6,25
NHC-3-Ty	H	Ac	25	100	12,5	>200	>200	>200	1,56
NHCNH <sub>2</sub>	H	Ac	50	>200	50	>200	>200	>200	>200
NH <sub>2</sub>	H	Ac	6,25	25	50	>200	>200	>200	≤ 0,10
N <sub>3</sub>	H	Ac	3,1	12,5	3,1	>200	>200	>200	0,20

\* = Gram-positivo

+ = Gram-negativo

131

La capacidad de algunos compuestos preparados de acuerdo con la presente invención para proteger contra las infecciones in vivo fue determinada por administración subcutánea u oral a ratones infectados con Staph. aureus 01A005. Con el uso del procedimiento de prueba de Retsema (J. A. Retsema, y otros, Antimicrob. Agents and Chemother., 9, 975 (1976)) se determinó que, en particular, la 8,8a-desoxi-8-azidometil-4"-acetil-oleandomicina, 8,8a-desoxi-8-hidroximetil-2"-acetil-oleandomicina, 8,8a-desoxi-8-clorometil-4"-acetiloleandomicina, 8,8a-desoxi-8-(imidazol-1-il)metil-4"-acetiloleandomicina y 8,8a-desoxi-8-(N-acetil)aminometil-4"-acetiloleandomicina daban toda protección contra las infecciones que era comparable a la dada por la oleandomicina natural.

Para una aplicación profiláctica y anti-infecciosa in vivo, los compuestos de oleandomicina de acuerdo con la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, por las vías oral o parenteral. La elección última de la vía y la dosis la realiza el médico que atiende al paciente y se basa sobre el estado singular de éste. Sin embargo, la dosis habitual para los seres humanos se halla dentro del margen de aproximadamente 500 a 2000 mg por vía oral por día, y preferiblemente en aproximadamente una a cuatro dosis. Sin embargo, esta dosificación puede variar en algo con el peso del sujeto que se está tratando; en general se pueden emplear de 10 a 40 mg

por kg de peso corporal, aproximadamente, por día.

Los compuestos de la presente invención se pueden combinar con excipientes farmacéuticos inertes tales como lactosa, manitol y almidón, y formularlos en formas de dosificación tales como tabletas, cápsulas y lo similar. Para administración parenteral, estos compuestos se pueden formular con un vehículo inerte, parenteralmente aceptable, tal como agua, solución salina, aceite de sésamo, propileaglicol y lo similar. Estas formas diversas de dosificación farmacéutica se componen por métodos bien conocidos en el arte farmacéutico.

#### EJEMPLO 1

#### 8,8a-desoxi-8-hidroximetil-2',4"-diacetiloleandomicina 1

A una suspensión de 10 g de aluminio amalgamado (preparado a partir de cuadrados de 6,35 mm de lado de hoja de aluminio por el método de Ferris, Sanchez y Manasco, Org. Syn. Coll. Vol. V, página 32) en 200 ml de tetrahidrofurano acuoso a temperatura ambiente y dentro de un matriz de 1 litro de tres bocas equipado con agitador mecánico, se le agregó por gotas una solución de 5,0 g (6,4 mmoles) de 2',4"-diacetiloleandomicina en 50 ml de tetrahidrofurano acuoso al 10%. La suspensión resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 48 horas, y las sales de aluminio fueron separadas por filtración a través de tierras de diatomeas. El

filtrado fue agregado a una mezcla de acetato de etilo y agua y la fase orgánica fue separada y lavada por dos veces con agua, una vez con solución saturada de cloruro de sodio, secca sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada y el solvente fue evaporado del filtrado bajo presión reducida. El material resultante fue colocado en una columna de gel de sílice y eluido con acetato de etilo para dar 850 mg del compuesto del título bajo la forma de una espuma blanca. La RMN del producto presentó las siguientes resonancias características:

RMN -- (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 5,43 (1H) m; 3,40 (3H) s; 2,25  
(6H) s; 2,10 (3H) s; 2,06 (3H) s.

Empleando el procedimiento del ejemplo 1, se pueden preparar las siguientes 8,8a-desoxi-8-hidroxi-2'-aciloleandomicinas ó 8,8a-desoxi-8-hidroxi-2',4"-diaciloleandomicinas sustituyendo la 2',4"-diacetiloleandomicina con la oleandomicina apropiada en la cual de uno a dos de los grupos hidroxilo libres en las posiciones 2' y 4" son esterificados con grupos alcenoilo que tienen de dos a tres átomos de carbono; 8,8a-desoxi-8-hidroxi-2'-propioniloleandomicina y 8,8a-desoxi-8-hidroxi-2',4"-di-n-propioniloleandomicina.

Además, se pueda realizar la formación de los derivados de 8,8a-desoxi-8-hidroxi-2',4",11-triaciloleandomicina preparando primeramente el derivado de 8-(dimetil-t-

butil sililoxi)metilo del compuesto 1 o su análogo 2',4"-dipropionilo de acuerdo con el procedimiento de Corey, J. Am. Chem. Soc., 94, 6190 (1974) y acilándolo luego de acuerdo al procedimiento de la patente estadounidense No. 3.022.219, seguido por clivaje del grupo sililo con fluoruro de tetra-n-butilamonio.

Ejemplo 2

8,8a-desoxi-8-hidroximetil-2'-acetiloleandomicina 2

Empleando el procedimiento del ejemplo 1, se convirtió 2'-acetiloleandomicina al compuesto del título. Exhibió el siguiente espectro RMN característico:

RMN CDCl<sub>3</sub> δ ppm: 5,46 (1H) m; 3,46 (3H) s; 2,30 (6H) s;  
2,08 (3H) s.

Ejemplo 3

8,8a-desoxi-8-hidroximetiloleandomicina 3

Empleando el procedimiento del ejemplo 1, se convirtió la oleandomicina al compuesto del título. Tenía las siguientes características de resonancia en el espectro RMN:

RMN CDCl δ ppm: 5,40 (1H) m; 4,95 (1H) m; 4,20 (1H) d;  
3,36 (3H) s; 2,23 (6H) s.

Ejemplo 4

8,8a-desoxi-8-tosiloximetil-2',4"-diacetiloleandomicina 4

A una solución de cloruro de p-toluensulfonilo (988 mg; 5,16 mmoles) en 3 ml de piridina enfriada a 0°C, se agre-

Se tomó 2,0 g (2,58 mmoles) de 8,8a-desoxi-8-hidroxi-2',4'-diacetiloleandomicina 1 en forma sólida en una porción. Después de agitar a 0°C durante tres horas, la solución fue vertida en una mezcla de acetato de etilo y agua y el pH fue ajustado a 8,5 con solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica fue separada y lavada sucesivamente con agua, ácido clorhídrico diluido con pH 3,5, agua, solución de bicarbonato de sodio de pH 8,5, y solución saturada de cloruro de sodio. La evaporación bajo presión reducida de la capa orgánica dio 2,30 g de espuma blanca que fue cromatografiada sobre una columna de gel de sílice de 15 por 8,5 cm. La elución con acetato de etilo y acetona en una relación 9:1 dio 1,62 g del compuesto del título como espuma blanca. La RMN exhibió las siguientes resonancias características:

RMN - (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,56 (4H) q; 5,35 (1H) m; 3,35 (3H) s; 2,43 (3H) s; 2,25 (6H) s; 2,10 (3H) s; 2,05 (3H) s.

#### Ejemplo 5

#### 8,8a-desoxi-8-tosiloximetil-2'-acetiloleandomicina 5

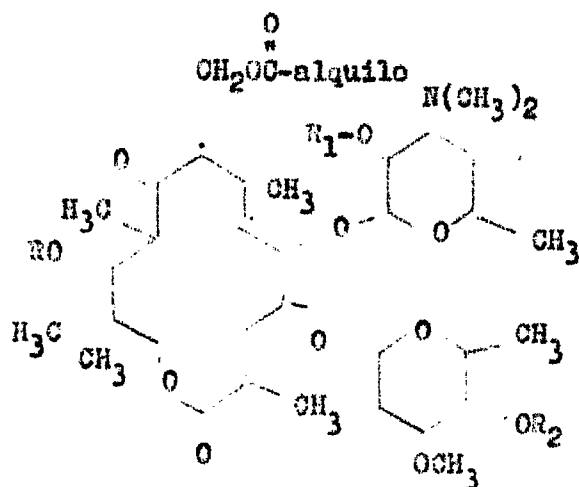
Siguiendo el procedimiento del ejemplo 4, el compuesto del título fue preparado a partir de 8,8a-desoxi-8-hidroxi-2'-acetiloleandomicina 2. La RMN exhibió las siguientes resonancias características:

RMN CDCl<sub>3</sub> δ ppm: 7,56 (4H); 5,38 (1H) m; 3,43 (3H) s;  
2,46 (3H) s; 2,30 (6H) s; 2,05 (3H) s.

Empleando el procedimiento del ejemplo 4, se pueden

preparar las siguientes 8-tosiloximetiloleandomicinas, sustituyendo con la 8,8a-desoxi-8-hidroxiometil-oleandomicina apropiadamente esterificada a la oleandomicina 1; es decir, con un compuesto 8-hidroxiometiloleandomicina en el cual de uno a tres de los grupos hidroxilo libres en las posiciones 2', 4" y 11 son esterificados con grupos alcanófilo que tienen de dos a tres átomos de carbono, y sustituyendo con el cloruro de sulfonilo apropiado al cloruro de p-toluensulfonilo; 8,8a-desoxi-8-propilsulfonoximetil-2',4"-diacetiloleandomicina, 8,8a-8-desoxi-m-trifluorometilfenilsulfonoximetil-2'-4"-diacetil-oleandomicina, 8,8a-desoxi-8-tosiloximetil-2',4",11-triacetiloleandomicina, 8,8a-desoxi-8-tosiloximetil-2',4",11-tripropioniloleandomicina y 8,8a-desoxi-8-(p-clorofenilsulfonoxi)metil-2',4"-diacetiloleandomicina.

También se puede emplear el procedimiento del ejemplo 4 para acilar la 8,8a-desoxi-8-hidroxiometil-2',4"-diaciloleandomicina y sus otros derivados apropiadamente esterificados en la posición 8-hidroxiometilo sustituyendo con el cloruro de ácido apropiado al cloruro de tosilo. En este caso, los productos obtenidos serán los ésteres alcanófilos en la posición 8a en lugar de los derivados de tosilo en la posición 8a como están en el ejemplo 4, por ejemplo, compuestos tales como



R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	alquilo
hidrógeno	acetilo	acetilo	metilo
acetilo	acetilo	acetilo	propilo
propionilo	propionilo	propionilo	butilo

Estos productos también se pueden preparar sustituyendo con el anhídrido apropiado en lugar del cloruro de ácido. En este caso, será conveniente pero no necesario emplear piridina como solvente. Otros solventes inorgánicos inertes comunes, tales como cloroformo y cloruro de metileno también se pueden usar.

Ejemplo 6

8,8a-desoxi-8-hidroximetil-4"-acetiloleandomicina 6

Una solución de 3,43 g (4,4 mmoles) de 8,8a-desoxi-8-hidroximetil-2',4"-diacetiloleandomicina 1 en 50 ml de me-

tanol fue agitada a temperatura ambiente durante 20 horas. La evaporación del solvente bajo presión reducida dio el compuesto del título en forma de espuma blanca. La RMN exhibió las siguientes resonancias características:

RMN -- (CDCl<sub>3</sub>) δppm: 5,43 (1H) m; 3,35 (3H) s;  
2,28 (6H) s; 2,08 (3H) s.

También se pueden preparar las siguientes oleandomicinas de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 6 sustituyendo con la oleandomicina apropiada a la oleandomicina 1: 8,8a-desoxi-8-hidroximetil-4"-propioniloleandomicina y 8,8a-desoxi-8-hidroximetil-4"11-diacetiloleandomicina.

#### Ejemplo 7

##### 8,8a-desoxi-8-tosiloximetiloleandomicina 7

Empleando el procedimiento del ejemplo 6, se convirtió 8,8a-desoxi-8-tosiloximetil-2'-acetiloleandomicina en el compuesto del título. Exhibió las siguientes resonancias RMN características:

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δppm: 7,56 (4H) q; 5,43 (1H) m; 3,40 (3H) s;  
2,43 (3H) s; 2,31 (6H) s.

#### Ejemplo 8

##### 8,8a-desoxi-8-tosiloximetil-4"-acetiloleandomicina 8

Empleando el procedimiento del ejemplo 6, se convirtió a la 8,8a-desoxi-8-tosiloximetil-2',4"-diacetiloleandomicina en el compuesto del título. Exhibió las siguiente características de resonancias de espectro RMN:

RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 7,56 (4H) q; 5,38 (1H) m; 3,36 (3H) s;  
2,43 (3H) s; 2,31 (6H) s; 2,10 (3H) s.

Empleando también el procedimiento del ejemplo 6, se pueden preparar las siguientes oleandomicinas sustituyendo con la 8,8a-desoxi-8a-tosiloximetiloleandomicina apropiadamente esterificada a la oleandomicina 8 : 8,8a-desoxi-8-tosiloximetil-4"-11-diacetiloleandomicina, 8,8a-desoxi-8-tosiloximetil-4"-propioniloleandomicina y 8,8a-desoxi-8-tosiloximetil-4"-11-dipropioniloleandomicina.

#### Ejemplo 9

##### 8,8a-desoxi-8-azidometil-4"-acetiloleandomicina 9

Una solución de 2,65 g (3 mmoles) de 8,8a-desoxi-8-tosiloximetil-4"-acetiloleandomicina 8 en 30 ml de dimetilsulfóxido dentro de un matraz de 200 ml de tres bocas de base redonda equipado con un agitador magnético, termómetro y una entrada de nitrógeno fue tratada con 585 mg (9 mmoles) de azida de sodio sólida en una porción. El matraz fue sumergido en un baño de aceite y calentado a 50°C durante 5,5 horas, luego el contenido fue vertido en una mezcla de hielo, agua y acetato de etilo y el pH fue ajustado a 8,5 con bicarbonato de sodio. La fase orgánica fue separada y lavada por dos veces con volúmenes iguales de agua, una vez con un volumen igual de solución saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada, y el solvente fue evaporado del filtrado bajo presión reducida para dar 2,25 g del

compuesto del título en forma de espuma blanca. Produjo una fuerte banda en el infrarrojo en  $2095\text{ cm}^{-1}$  y exhibió las siguientes resonancias características en el RMN:

RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 5,46 (1H) m; 3,33 (3H) s;  
2,28 (6H) s; 2,10 (3H) s.

Empleando el procedimiento del ejemplo 9, se pueden preparar las siguientes oleandomicinas por sustitución con la 8,8a-desoxi-8-tosiloximetiloleandomicina apropiadamente esterificada en lugar de la oleandomicina 8: 8,8a-desoxi-8-azidometil-2',4"-dipropioniloleandomicina, 8,8a-desoxi-8-azidometil-4"-propioniloleandomicina, 8,8a-desoxi-8-azidometil-4",11-diacetiloleandomicina, 8,8a-desoxi-8-azidometil-11-acetiloleandomicina, 8,8a-desoxi-8-azidometil-4",11-dipropioniloleandomicina y 8,8a-desoxi-8-azidometil-2',4",11-triacetiloleandomicina.

#### Ejemplo 10

##### 8,8a-desoxi-8-azidometiloleandomicina 10

Empleando el procedimiento del ejemplo 9, se convirtió 8,8a-desoxi-8-tosiloximetiloleandomicina 7 en el compuesto del título. Su espectro infrarrojo mostró una fuerte banda en  $2100\text{ cm}^{-1}$  y su espectro RMN tenía las siguientes resonancias características:

RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 5,11 (1H) m; 3,45 (3H) s; 2,30 (6H) s.

#### Ejemplo 11

##### 8,8a-desoxi-8-aminometil-4"-acetiloleandomicina 11

A una solución de 9,34 g (12,3 mmoles) de 8,8a-des-

oxi-8-azidometil-4"-acetiloleandomicina 9 en 200 ml de metanol se agregaron 9,0 g de paladio sobre carbón al 10% y la mezcla fue hidrogenada sobre un aparato agitador de hidrogenación durante 1 hora. Después de extraer el catalizador de la solución de reacción por filtración a través de tierra de diatomeas y evaporación del solvente del filtrado bajo presión reducida, el residuo fue cromatografiado en una columna de 80 x 4,5 cm de Sephadex LH-20 (Pharmacia Fine Chemicals, Piscataway, N.J., E.U.A.) por elución con tetrahidrofurano lo que produjo 3,6 g del compuesto del título en forma de espuma blanca. Exhibió las siguientes resonancias características en la RMN:

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 5,30(1H) m; 3,36(3H) s; 2,30 (6H) s;  
2,10 (3H) s.

EJEMPLO 12

8,8a-desoxi-8-aminometiloleandomicina 12

Empleando el procedimiento del ejemplo 11, se convirtió 8,8a-desoxi-8-azidometiloleandomicina 10 en el compuesto del título. Exhibió las siguientes características de espectro parcial RMN:

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 5,13 (1H) m; 3,38 (3H) s; 2,26(6H)s.

De modo similar, se pueden preparar los siguientes compuestos: 8,8a-desoxi-8-aminometil-4"-propioniloleandomicina, 8,8a-desoxi-8-aminometil-4"-11-diacetiloleandomicina, 8,8a-desoxi-8-aminometil-11-acetiloleandomicina, 8,8a-desoxi-

8-aminometil-4"-propioniloleandomicina, 8,8a-desoxi-8-aminometil-4",11-dipropioniloleandomicina y 8,8a-desoxi-8-aminometil-11-acetiloleandomicina.

Ejemplo 13

8,8a-desoxi-8-clorometil-4'-acetiloleandomicina 13

Una solución de 2,5 g (3,23 mmoles) de 8,8a-desoxi-8-hidroximetil-2,4"-diacetiloleandomicina 1 en 8 ml de dimetilformamida contenida en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 ml de capacidad equipado con un agitador magnético, termómetro y entrada de nitrógeno, fue enfriada a 0°C, y tratada con 861 mg (6,46 mmoles) de N-clorosuccinimida. Después de agitar a 0°C durante diez minutos, la solución fue enfriada a -10°C y se agregaron 1,69 g (6,46 mmoles) de trifenilfosfina en forma de un sólido en pequeñas porciones durante un período de 30 minutos mientras se mantenía la temperatura de la solución entre -10 y 0°C. Una vez completo el agregado, la mezcla de reacción dejóse calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 30 minutos. La mezcla fue entonces vertida en una mezcla de dos fases de acetato de etilo y agua, el pH fue ajustado a 8,5 y la fase orgánica fue lavada con agua y con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada para remover al agente de secado y se hizo evaporar el solvente del filtrado bajo presión reducida, para dar 2,6 g de un sólido blanco. Este material

fue tomado en 50 ml de metanol y fue agitado a temperatura ambiente durante 20 horas. El solvente fue evaporado de esta solución de reacción bajo presión reducida y el residuo fue cromatografiado sobre Sephadex LH-20 (Pharmacia Fine Chemicals, Piscataway, N.J., E. U. A.) con metanol como eluyente para dar 1,24 g del compuesto del título en forma de una espuma blanca. Demostró las siguientes resonancias características en la RMN:

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 5,43 (1H) m; 3,33 (3H) s; 2,28 (6H) s;  
2,06 (3H) s.

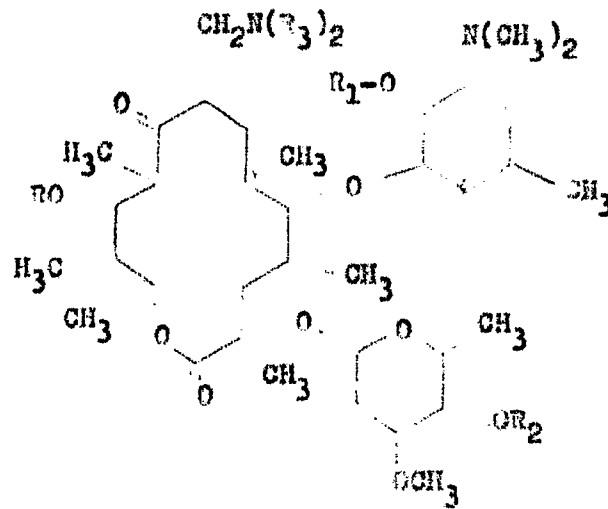
EJEMPLO 14

8,8a-desoxi-8-dimetilaminometil-4"-acetiloleandomicina 14

A una solución de 1,51 g (2,0 mmoles) de 8,8a-desoxi-8-azidometil-4"-acetiloleandomicina 9 en 30 ml de metanol se agregaron 1,5 ml de una solución acuosa al 37% de formaldehído (~ 20 mmoles de formaldehído) y 1,5 g de paladio sobre carbón al 10% y la mezcla fue hidrogenada sobre un aparato agitador de hidrogenación a 3,5 kg/cm<sup>2</sup> durante la noche. Después de eliminar el catalizador de la suspensión de reacción por filtración a través de tierra de diatomeas y evaporación del solvente del filtrado bajo presión reducida, el residuo fue cristalizado a partir de acetato de etilo y luego recristalizado a partir de alcohol isopropílico para dar 800 mg del compuesto del título, p. f. 180,5-182°C. Mostró las siguientes resonancias características en la RMN:

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 5,53 (1H) m; 3,38 (3H) s; 2,31 (6H) s;  
2,20 (6H) s; 1,26 (3H) s.

El procedimiento de alquilación reductiva del ejemplo 14 también se puede emplear, para preparar los compuestos siguientes por sustitución con la 8,8a-desoxi-8-azidometiloleandomicina apropiadamente esterificada de la oleandomicina 9 del ejemplo 14 y sustituyendo con la cantidad apropiada de n-alcohol al formaldehído:



R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
acetilo	hidrógeno	acetilo	etilo
propionilo	hidrógeno	propinilo	etilo
acetilo	acetilo	acetilo	propilo
hidrógeno	hidrógeno	acetilo	propilo

En estos casos, el uso de una solución de la cantidad apropiada de aldehído en metanol, en lugar de agua como se efectuó en el ejemplo 14, será el método de elección.

Ejemplo 15

8,8a-deoxi-8-(N-benzoyl)-aminometil-4"-acetiloleandomicina 15

A una solución de 500 mg (0,685 mmoles) de 8,8a-deoxi-8-aminometil-4"-acetiloleandomicina 11 en 100 ml de tetrahidrofurano acuoso al 25% volumétrico fue agregado hidróxido de sodio acuoso uno normal para ajustar el pH a 9. A esta solución básica se agregó entonces una solución de 240 mg (1,71 mmoles) de cloruro de benzóilo en 30 ml de THF seco, por go-

tas, y la solución se agitó hasta que la reacción quedó esencialmente completa de acuerdo con la diferencia en Rf del producto y las manchas de material de partida sobre cromatografía en capa delgada. El THF se removió entonces in vacuo y la capa acuosa resultante fue cubierta con 100 ml de acetato de etilo mientras que se mantenía la capa acuosa a pH 9. Después de extraer la capa acuosa con 2 x 50 ml del acetato de etilo, se combinaron las capas orgánicas, se las secó sobre sulfato de magnesio y se filtró para remover el agente de secado. La extracción del solvente del filtrado por evaporación al vacío dio un residuo que fue cromatografiado sobre una columna de 25 g de gel de sílice dentro de cloroformo. La elución con cloroformo y luego con metanol en cloroformo al 2% seguido por la extracción del solvente de las fracciones del producto permitió aislar 270 mg del compuesto del título. Exhibió las siguientes resonancias características en la RMN:

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,50 (5H) m; 6,90 (1H) m; 5,28 (1H) m;  
3,36 (3H) s; 2,30 (6H) s; 2,16 (3H) s.

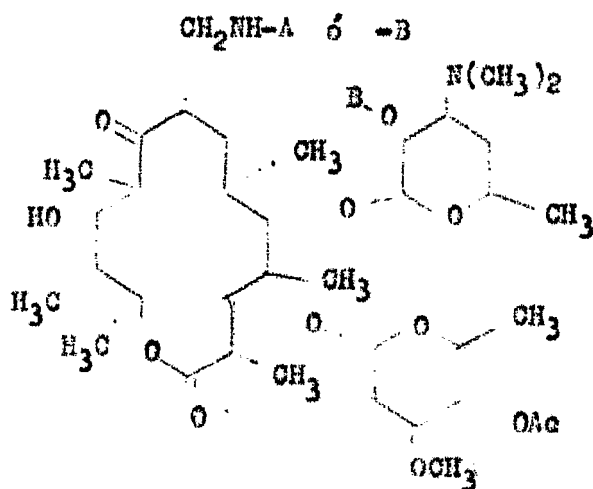
Ejemplos 15 - 18

8,8a-desoxi-8-(N-acil o sulfonil)aminometil-4"-acetil-oleandomicina

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 15 sustituyendo con el ácido carboxílico apropiado o cloruro de sulfonilo al cloruro

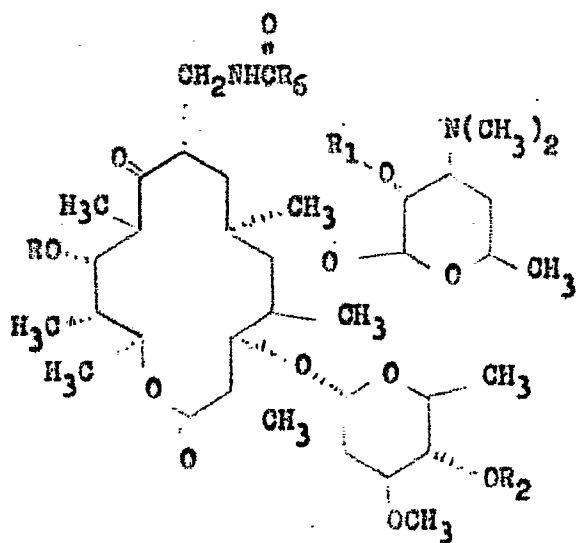
de benzofilo.

No.	Acilo <u>A</u> o sulfonilo <u>B</u>	RMN (espectro parcial) δ ppm CDCl <sub>3</sub>
16	A = alfa-tienoilo compuesto <u>16</u>	δ 7,46(3H)m; δ 6,73(1H)m; δ 5,26(1H)m; δ 3,36(3H)s; δ 2,30(6H)s; δ 2,20(3H)s;
17	A = nicotinilo compuesto <u>17</u>	δ 8,10(1H)m; δ 7,26(3H)m; δ 5,08(1H)m; δ 3,36(3H)s; δ 2,30(6H)s; δ 2,10(3H)s.
18	B = metilsulfonilo	δ 7,03(1H)bs; δ 5,45(1H)m; δ 3,40(3H)s; δ 3,00(3H)s; δ 2,30(6H)s; δ 2,13(3H)s.



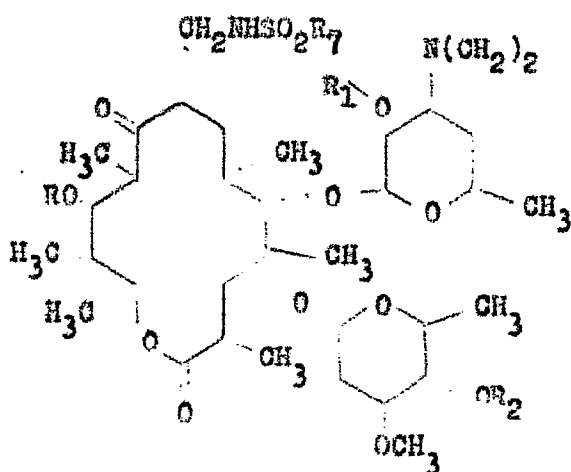
compuestos de oleandomicina 16, 17 y 18

También se pueden preparar las siguientes oleandomi-  
cinas de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 15 por  
sustitución con la 8,8a-desoxi-8-aminometfoleandomicina apro-  
piadamente esterificada en lugar del compuesto de oleandomi-  
cina de partida 11 del ejemplo 15, y por sustitución con el  
cloruro de ácido carboxílico apropiado en lugar del cloruro  
de benzoilo.



R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>
acetilo	acetilo	acetilo	fenilo
propionilo	hidrógeno	propionilo	p-clorofenilo
acetilo	hidrógeno	propionilo	propilo
acetilo	hidrógeno	acetilo	p-trifluorometilfenilo
hidrógeno	hidrógeno	acetilo	p-metoxifenilo
hidrógeno	hidrógeno	propionilo	m-trifluorometilfenilo
hidrógeno	acetilo	acetilo	o-nitrofenilo
hidrógeno	propionilo	propionilo	m-etilfenilo
propionilo	hidrógeno	propionilo	propilo
acetilo	hidrógeno	acetilo	pentilo
acetilo	acetilo	acetilo	p-carboxietilfenilo
acetilo	hidrógeno	acetilo	m-hidroxifenilo
propionilo	hidrógeno	propionilo	o-carbamoilfenilo
hidrógeno	acetilo	acetilo	picolinilo
propionilo	propionilo	propionilo	isonicotinilo

Las siguientes oleandomicinas también se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 15 por sustitución con la 8,8a-desoxi-8-aminometiloleandomicina apropiadamente esterificada en lugar del compuesto de oleandomicina 11 de partida del ejemplo 15 y por sustitución con el cloruro de sulfonilo apropiado en lugar del cloruro de benzilo.



R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>7</sub>
acetilo	acetilo	acetilo	fenilo
acetilo	acetilo	acetilo	propilo
hidrógeno	hidrógeno	propionilo	m-etilfenilo
hidrógeno	propionilo	propionilo	p-trifluorometil fenilo
acetilo	hidrógeno	acetilo	metilo
hidrógeno	hidrógeno	acetilo	m-trifluorometil fenilo

Ejemplo 19

8,8a-desoxi-8-(N-acetil)aminometil-4"-acetiloleandomicina 19

A una solución de 500 mg (0,685 mmoles) de 8,8a-desoxi-8-aminometil-4"-acetiloleandomicina 11 en 5 ml de metanol se agregó por gotas 75 mg (0,75 mmoles) de anhídrido acé-

tico en 0,5 ml de metanol. Después de agitar durante 30 minutos, se desarrolló una cromatografía en capa delgada de una muestra de la oleandomicina de partida y la solución de reacción y demostró que no había restos de la oleandomicina de partida. A la solución de reacción se le agregaron entonces 20 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo mientras se ajustaba el pH de la fase acuosa a nueve. La fase acuosa fue extraída con 2 x 30 ml de acetato de etilo y se secaron las capas combinadas sobre sulfato de magnesio. La extracción del agente secador por filtración por succión seguida por remoción del solvente del filtrado in vacuo dio un residuo que fue cromatografiado sobre una columna de 40 x 3,5cm de gel de sílice. La elución con cloroformo y metanol en cloroformo al 2% permitió la separación y purificación de 340 mg del compuesto del título. Tenía las siguientes resonancias características en el espectro de RMN:

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 6,15 (1H) m; 5,33 (1H) m; 3,36 (1H) s;  
2,28 (6H) s; 2,10 (3H) s; 1,90 (3H) s.

También se pueden preparar las siguientes oleandomicinas de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 19 por sustitución con las 8,8a-desoxi-8-aminometiloleandomicinas apropiadamente esterificadas en lugar del compuesto oleandomicina 11 de partida del ejemplo 19 y con el anhídrido apropiado en lugar del anhídrido acético.



Empleando el procedimiento del ejemplo 20, se pueden preparar los siguientes compuestos sustituyendo con la 8,8a-desoxi-8-aminometiloleandomicina apropiadamente esterificada en lugar del compuesto de oleandomicina 11 de partida del ejemplo 20: 8,8a-desoxi-8-(N-formil)aminometil-4"-propioniloleandomicina, 8,8a-desoxi-8-(N-formil)aminometil-4",11-diacetiloleandomicina, 8,8a-desoxi-8-(N-formil)aminometil-2',4"-dipropioniloleandomicina y 8,8a-desoxi-8-(N-formil)aminometil-4",11-dipropioniloleandomicina.

Ejemplo 21

8,8a-desoxi-8-N-(dimetileminometilidenil)aminometil-4"-acetiloleandomicina

A una solución de 500 mg (0,685 mmoles) 8,8a-desoxi-8-aminometil-4"-acetiloleandomicina 11 en 20 ml de DMF seca a 0°C y bajo una atmósfera de nitrógeno se agregaron 244,5 mg (2,05 mmoles de dimetilformamidadimetilacetal mediante jeringa y tapa de membrana a un régimen tal como para mantener la temperatura a 0°C. Después de completar el agregado, la solución se dejó en agitación a 0°C, durante 5 minutos y luego se calentó hasta temperatura ambiente. Después de agitar bajo una atmósfera de nitrógeno durante una hora, una comparación cromatográfica en capa delgada de la oleandomicina de partida y la solución de reacción revelaron que no quedaba compuesto de partida. La solución de reacción fue entonces vertida sobre hielo (50 g) y se extrajo con 100 ml de acetato

de etilo. La capa orgánica fue extraída por dos veces con 50 ml de agua y una vez con 50 ml de solución salina saturada, secada sobre sulfato de sodio, filtrada para extraer el agente secador y el solvente se extrajo in vacuo del filtrado para dar 500 mg del compuesto del título. Tenía las siguientes resonancias características en el espectro RMN:

RMN (CCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,00 (1H) s; 5,48 (1H) m; 3,36 (3H) s;  
2,80 (6H) s; 2,10 (3H) s.

Los siguientes compuestos se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 21 mediante el uso de la 8,8a-desoxi-8-aminometiloleandomicina apropiadamente esterificada y el dialquilformamidadimetilacetil, apropiado: 8,8a-desoxi-8-(diethylaminometilidenil)aminometil-4",11-dipropioniloleandomicina y 8,8a-desoxi-8-(dipropilaminometilidenil)aminometil-4"-acetiloleandomicina.

#### Ejemplo 22

##### 8,8a-desoxi-8-ureidometil-4"-acetiloleandomicina 22

A una solución de 500 mg (1,685 mmoles) de 8,8a-desoxi-8-aminometil-4"-acetiloleandomicina 11 en 50 ml de benceno se agregó una solución de ácido isocianúrico en 10 ml de benceno que había sido preparado previamente por el agregado de 391 mg (3,42 mmoles) de ácido trifluoroacético a 246,5 mg (3,42 mmoles) de isocianato de sodio en 10 ml de benceno y la subsecuente exclusión del precipitado resultante. Después de agitar durante una hora, se volcó toda la solución dentro

de una mezcla en dos fases de 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua mientras se ajustaba el pH a nueve. La fase acuosa fue extraída con 2 x 30 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio. La remoción del agente secador por filtración por succión seguida por la extracción del solvente del filtrado in vacuo dio un residuo que fue cromatografiado sobre una columna de gel de sílice de 150 g. La elución con cloroformo permitió la purificación, produciendo 580 mg del compuesto del título. Tenía la siguiente resonancia característica en el espectro RMN:

RMN (CCl<sub>3</sub>) δ ppm: 5,48 (1H) m; 3,41 (3H) s; 2,36 (6H) s.

Ejemplo 23

8,8a-desoxi-8-(N-fenilureido)metil-4"-acetiloleandomicina 23

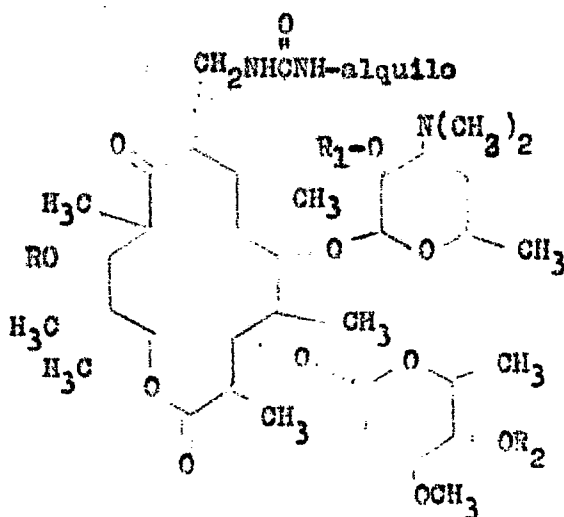
Empleando el procedimiento del ejemplo 22, se convirtió la oleandomicina 11 en el compuesto 23 del título por sustitución con isocianato de fenilo en lugar del ácido isocianúrico.

El compuesto del título tenía las siguientes resonancias características en el espectro RMN.

RMN (CCl<sub>3</sub>) δ ppm; 7,20 (5H) m; 5,40 (1H) m; 3,36 (3H) s;  
2,30 (6H) s; 2,13 (3H) s.

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 23, se pueden preparar los siguientes compuestos mediante el empleo de la 8,8a-desoxi-8-aminometil-oleandomicina apropiadamente es-

terificada para la oleandomicina 11 de partida del ejemplo 11 y por el uso del isocianato de alquilo apropiado en lugar del isocianato de fenilo.



<u>R</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>alquilo</u>
acetilo	acetilo	acetilo	metilo
propionilo	hidrógeno	propionilo	propilo
hidrógeno	hidrógeno	acetilo	butilo

Ejemplo 24

8,8a-desoxi-8-(imidazol-1-il)metil-4"-acetiloleandomicina

A una solución de 2,5 g (2,8 mmoles) 8,8a-desoxi-8-tosiloximetil-4"-acetil oleandomicina 8 en 25 ml de dimetil sulfóxido se agregaron 1,906 g (28 mmoles) de imidazol en forma sólida. La solución fue calentada a 50°C y se dejó en agi

tación durante 65 horas. Después de enfriar, la solución de reacción fue luego vertida en una mezcla de dos fases de 50 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo mientras se efectuaba el ajuste del pH. La capa orgánica fue lavada con dos porciones de 25 ml cada una de agua y una de 25 ml de solución salina saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada para remover el agente secador y el solvente fue extraído in vacuo del filtrado. El residuo resultante fue cromatografiado sobre una columna de 50 g de gel de sílice llenada de cloroformo. La elución con cloroformo y metanol en cloroformo al 5% permitió la separación y purificación de 1,0 g del compuesto del título. Tenía las siguientes resonancias características en el espectro RMN:

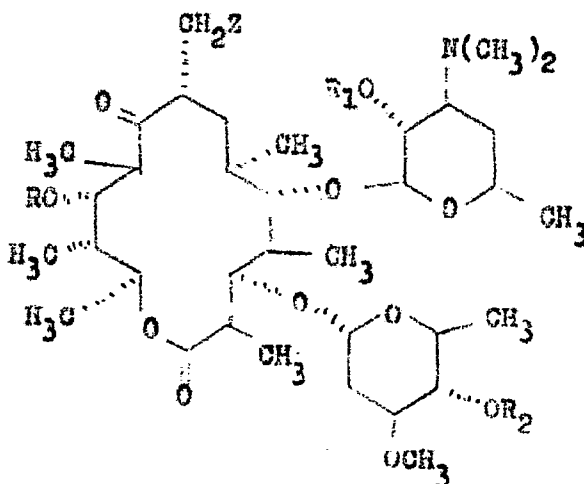
RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,55 (1H) s; 7,00 (2H) bs; 5,46 (1H) m;  
3,40 (3H) s; 2,33 (6H) s; 2,13 (3H) s.

Se pueden preparar los compuestos siguientes empleando el procedimiento del ejemplo 24 y sustituyendo la 8,8a-desoxi-8-tosiloxi-metiloleandomicina apropiadamente esterificada en lugar del compuesto 8 de oleandomicina de partida del ejemplo 24:

8,8a-desoxi-8-(imidazol-1-il)metil-4"-propionil-oleandomicina y 8,8a-desoxi-8-(imidazol-1-il)metil-4"-11-diacetiloleandomicina.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un derivado de oleandomicina, caracterizado porque un derivado de oleandomicina de la estructura



y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son seleccionados cada uno entre el grupo que consiste en hidrógeno y n-alcenoilo que tiene de dos a tres átomos de carbono;


Z es seleccionado entre el grupo que consiste en -N=CHN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OR<sub>4</sub>, -N<sub>3</sub>, -Cl e imidazol-1-ilo;


R<sub>3</sub> es alquilo con uno a tres átomos de carbono;

R<sub>4</sub> es seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcenoilo con dos a seis átomos de carbono y SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;

*ky*

$R_5$  es seleccionado entre el grupo que consiste en  $-C^Q$  y  $SO_2R_7$ ;

$R_6$  es seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo con uno a seis átomos de carbono, amino ( $-NH_2$ ), alquilamino con uno a seis átomos de carbono, piridilo, anilino, alfa-tienilo, y , siendo seleccionado dicho sustituyente X entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo con uno a cuatro átomos de carbono, alcóxicarbonilo con uno a cuatro átomos de carbono en el grupo alcoxi,  $CF_3$ , alcoxi con uno a cuatro átomos de carbono,  $CONH_2$  y  $-NO_2$ ; y

$R_7$  es seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo con uno a seis átomos de carbono y , siendo seleccionado dicho sustituyente Y entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo con uno a cuatro átomos de carbono, cloro y  $-CF_3$ ;

es preparado haciendo reaccionar un material de partida seleccionado entre oleandomicina y los mono-, di- y triésteres de la misma en donde los grupos esterificadores son cada uno alcenoilo de dos a tres átomos de carbono, en la forma siguiente:

(a) cuando Z es  $-OR_4$ , reduciendo el grupo epóxido de dicho material de partida con una amalgama metálica para formar un derivado de oleandomicina en el cual  $-OR_4$  es hidro-



xilo y si se desea, acilando o sulfonando dicho hidroxilo con un cloruro o anhídrido de acilo que tenga de dos a seis átomos de carbono o con  $R_7SO_2Cl$  en donde  $R_7$  tiene el significado dado precedentemente;

(b) cuando Z es  $-Cl$ , tratando el derivado de oleandomicina del paso (a) en el cual  $-OR_4$  es hidroxilo con N-cloromuccinimida y trifenilfosfina;

(c) cuando Z es imidazol-1-ilo o azida ( $N_3$ ), tratando el derivado de oleandomicina del paso (a) en el cual  $-OR_4$  es  $-OSO_2-C_6H_4-CH_3$  con imidazol o con una azida de metal alcalino o metal alcalinotérreo;

(d) cuando Z es  $-NH_2$  o  $-N(R_3)_2$ , reduciendo el derivado de oleandomicina del paso (c) en el cual Z es azida bajo condiciones de hidrogenación catalítica y en el caso de  $-N(R_3)_2$ , en presencia de un alcanal que tiene de uno a tres átomos de carbono; y

(e) cuando Z es  $-N=CHN(R_3)_2$  ó  $-NHR_5$ , tratando el derivado de oleandomicina del paso (d) en el cual Z es  $-NH_2$ ,

(i) con dialquilformamida dimetil acetal que tenga de uno a tres átomos de carbono en cada grupo alquilo cuando se prepara el grupo  $-N=CHN(R_3)_2$  o, cuando se prepara el grupo  $-NHR_5$ ,

(ii) con un agente de amidación o sulfonamidación de la fórmula  $CH_3COCH_2$ ,  $(C_vH_{2v} + 1)CO$ ,  $C_vH_{2v} + 1COCl$ ,  $HNCO$ ,  
 $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$

alquilo-NCO con uno a cuatro átomos de carbono en el grupo alquilo, PhNCO, cloruro de nicotinilo, cloruro de isonicotini-  
nilo, cloruro de picolinilo, cloruro de alfa-tienilo, alqui-  
lo-SO<sub>2</sub>Cl que tiene de uno a cinco átomos de carbono en el  
grupo alquilo,  $\text{X} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \overset{\text{O}}{\parallel} \text{---} \text{OCl}$  o  $\text{Y} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_2\text{Cl}$  en donde: v es un

número entero de uno a cinco; X es seleccionado entre el gru-  
po que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo con uno a  
cuatro átomos de carbono, alcoxicarbonilo con uno a cuatro  
átomos de carbono en el grupo alcoxi, CF<sub>3</sub>, alcoxi con uno a  
cuatro átomos de carbono, -CONH<sub>2</sub> y -NO<sub>2</sub>; e Y es seleccionado  
entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, alquilo con  
uno a cuatro átomos de carbono y -CF<sub>3</sub>.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque uno a tres grupos hidroxilo en las posiciones 2', 4" y 11 del derivado de oleandomicina son esterificados subsiguientemente con un cloruro o anhídrido de n-alcanoilo de dos a tres átomos de carbono.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de un derivado de oleandomicina que tie-  
ne Z como hidroxilo y R como alcanoilo, caracterizado por com-  
prender el tratamiento del derivado de oleandomicina correspon-  
diente que tiene R como hidrógeno, con cloruro de dimetil-*t*-  
butilsililo para proteger el grupo hidroxilo 8a, esterifican-  
do luego el grupo hidroxilo 11 con un cloruro de n-alcanoilo,

o anhídrido, y finalmente removiendo el grupo protector de 8a-dimetil-t-butilsililo.

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R es hidrógeno y cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es hidrógeno o acetilo.

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque Z es hidroxilo.

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque Z es formilamino.

7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque Z es acetilamino.

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque Z es dimetilaminometilidenilamino.

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque Z es cloro.

10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque Z es azido.

11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque Z es imidazol-1-ilo.

12. Un procedimiento para la preparación de un derivado de oleandomicina, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque Z es -OR<sub>4</sub> y R<sub>4</sub> es alcanoilo o SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, que comprende acilar o sulfonar el derivado de oleandomicina correspondiente en el cual Z es hidroxilo.

Rg

13. Un procedimiento para la preparación de un derivado de oleandomicina de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual Z es cloro, caracterizado porque comprende tratar el derivado de oleandomicina correspondiente en el cual Z es hidroxilo con N-clorosuccinimida y trifetilfosfina.

14. Un procedimiento para la preparación de un derivado de oleandomicina de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual Z es imidazolil-ilo o azida, caracterizado porque comprende tratar al derivado de oleandomicina correspondiente en el cual Z es  $-\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$  con imidazol o con una azida de metal alcalino o metal alcalinotérreo.

15. Un procedimiento para la preparación de un derivado de oleandomicina de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual Z es  $-\text{NH}_2$  o  $-\text{N}(\text{R}_3)_2$ , caracterizado porque comprende reducir el derivado de oleandomicina correspondiente en el cual Z es azida bajo condiciones de hidrogenación catalítica y en el caso de  $-\text{N}(\text{R}_3)_2$ , en presencia de un alcohol con uno a tres átomos de carbono.

16. Un procedimiento para la preparación de un derivado de oleandomicina de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual Z es  $-\text{N=CHN}(\text{R}_3)_2$  o  $-\text{NHR}_5$ , caracterizado porque comprende tratar el derivado de oleandomicina correspondiente, en el cual Z es  $-\text{NH}_2$ ,

(1) con dialquilformamida dimetil acetil con uno a tres átomos de carbono en cada grupo alquilo cuando se pre-

*VP*

para el grupo  $-NHR_5$ ,

(ii) con un agente de amidación o sulfonamidación de acuerdo con la fórmula  $CH_3COCH_2(C_2H_5)_v + 1$  O,

$C_vH_{2v} + 1$  O,  $HNCO$ , alquilo- $NCO$  con uno a cuatro átomos de carbono en el grupo alquilo,  $PhNCO$ , cloruro de nicotinilo, cloruro de isonicotinilo, cloruro de picolinilo, cloruro de alfa-tienilo, alquilo- $CO_2Cl$  con uno a cinco átomos de carbono en el grupo alquilo,



en donde:  $v$  es un número entero de uno a cinco;  $X$  es seleccionado entre un grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo con uno a cuatro átomos de carbono, alcoxicarbonilo con uno a cuatro átomos de carbono en el grupo alcoxi,  $CF_3$ , alcoxi con uno a cuatro átomos de carbono,  $-CONH_2$  y  $-NO_2$ ; e  $Y$  seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, alquilo con uno a cuatro átomos de carbono y  $-CF_3$ .

17. Un procedimiento para preparar un compuesto de oleandromicina de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $A$  es  $-NH_2$ , caracterizado porque comprende:

(i) oxidar hasta convertir a un grupo aldehído, al grupo 8a hidroxilo del compuesto de oleandomicina de la reivindicación 1 paso (a) en donde  $Z$  es hidroxilo y

(ii) reducir catalíticamente dicho grupo aldehído con hidrógeno en presencia de amoníaco.

18. UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN DERIVADO  
DE OLEANDOMICINA.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an  
tecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cincuenta y ocho hojas  
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 22. AGO. 1977

P.A.

**Alberto de Elizaburu**  
Por Poder



123