



PATENTE DE INVENCION

10	ES	11	NUMERO	12	A1
		21	464924		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			9-12-77		

Concedida el 21 de Agosto de acuerdo con los datos que figuran en la presente Certificación y según el contenido de la Memoria adjunta.

20 JUL. 1978

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		749.481	10-12-76		EE.UU.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07H/A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE OLEANDC MICINA"	

71	SOLICITANTE (S)	(241123 Case 5810)
PFIZER INC.		

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

72	INVENTOR (ES)
ARTHUR ADAM NAGEL	

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE	(P.- 67.547)
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

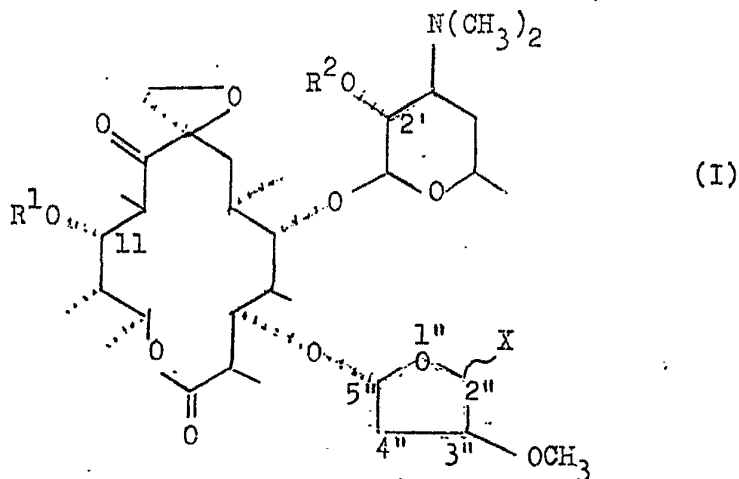
POOR QUALITY

P.67547

La presente invención se refiere a determinados compuestos químicos nuevos, que tienen útiles propiedades antibacterianas y que son nuevos miembros de la clase de antibióticos conocidos como macrolidas. Más particularmente los nuevos compuestos químicos de acuerdo con la presente invención son derivados del conocido antibiótico oleandomicina, en la cual la unidad L-oleandrosilo ha sido reemplazada por una mitad tetrahidrofuranilo sustituido.

Los derivados de oleandomicina en los cuales la unidad L-oleandrosilo ha sido reemplazada por un átomo de hidrógeno han sido revelados en la patente estadounidense No. 3.144.466. No obstante, los derivados de oleandomicina en los cuales la unidad L-oleandrosilo ha sido reemplazada por otros grupos heterocíclicos no han sido revelados previamente en el arte anterior.

Es el objeto principal de la presente invención proveer novedosos compuestos de acuerdo con la fórmula:



y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en las cuales R^1 y R^2 son cada uno seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno y alcanofilo inferior, y X es seleccionado entre el grupo que consiste en vinilo, etilo y formilo;

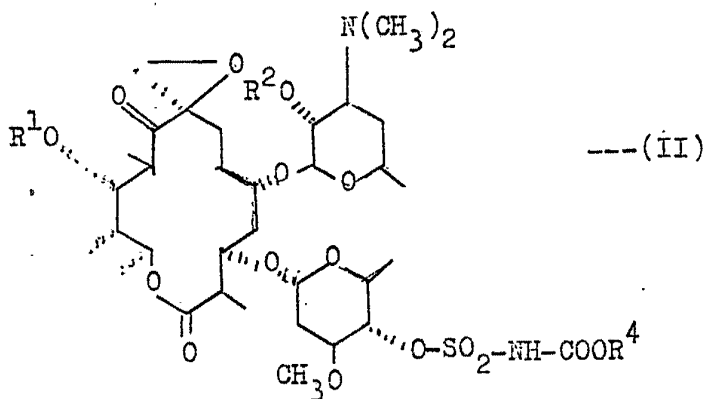
siendo dichos compuestos valiosos como agentes antibacterianos, particularmente para usarlos en mamíferos, especialmente los seres humanos.

En toda la presente memoria descriptiva, la expresión "alcanofilo inferior" se propone incluir aquellos grupos que tienen de 2 a 5 átomos de carbono. Sin embargo, los gru-

por alcanofilo preferidos para R^1 y R^2 son acetilo y propionilo.

Un segundo objeto de la presente invención es el de proveer un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I, en los cuales R^1 y R^2 son seleccionados cada uno entre el grupo que consiste en hidrógeno y alcanofilo inferior y X es vinilo. Dicho procedimiento comprende una reacción de contracción de anillo con el uso de un derivado de 4''-O-(N-(alcoxicarbonil)sulfamofilo) de la oleandomicina.

En un método de acuerdo con la presente invención los compuestos de la fórmula I, en los cuales R^1 y R^2 son seleccionados cada uno entre el grupo que consiste en hidrógeno y alcanofilo inferior y X es vinilo, son preparados a partir del compuesto correspondiente de fórmula:



en la cual R^1 y R^2 son seleccionados cada uno entre el grupo que consiste en hidrógeno y alcanóilo inferior y R^4 es alquilo con uno a cinco átomos de carbono. Los grupos alquilo preferidos para R^4 son metilo y etilo. Esta conversión normalmente es llevada a cabo calentando dicho compuesto de la fórmula II en un solvente hidrocarbúrico seco, a una temperatura dentro del margen de aproximadamente 130°C a aproximadamente 160°C hasta que la reacción se complete sustancialmente. La reacción normalmente lleva algunas horas para llegar a completarse sustancialmente; por ejemplo a 140°C aproximadamente típicamente se usa un tiempo de reacción de aproximadamente 1 a 2 horas. Una manera conveniente de llevar a cabo esta conversión comprende el calentamiento de dicho compuesto de la fórmula II en xileno bajo reflujo. Aunque esto no es esencial para el éxito de la reacción, en ocasiones es ventajoso agregar un pequeño volumen de un co-solvente con bajo punto de ebullición, como el cloroformo, para ayudar a una rápida disolución de dicho compuesto de la fórmula II. El co-solvente es entonces eliminado por destilación durante las etapas iniciales de la conversión. El producto de la fórmula I puede ser recuperado simplemente por evaporación en el final de la reacción.

Los compuestos de la fórmula I en los que R^1 y R^2 son seleccionados cada uno entre el grupo que consiste en hi-

drógeno y alcanofilo inferior y X es etilo, son preparados por hidrogenación del compuesto correspondiente en el que X es vinilo. Este es un procedimiento convencional de hidrogenación, y generalmente se pone en práctica agitando o sacudiendo una solución del compuesto de la fórmula I, en el cual X es un grupo vinilo, bajo una atmósfera de hidrógeno, o hidrógeno mezclado con un diluyente inerte tal como nitrógeno o argón, en presencia de un catalizador de hidrogenación. Los solventes apropiados para esta reacción de hidrogenación son aquellos que disuelven sustancialmente el compuesto de partida de fórmula I, pero que no sufren en sí mismos hidrogenación o hidrogenólisis. Los ejemplos de tales solventes incluyen a los éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano; ésteres de bajo peso molecular tales como acetato de etilo y acetato de butilo; amidas terciarias tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona, y mezclas de las mismas. La introducción de hidrógeno gaseoso en el medio de reacción generalmente es llevada a cabo poniendo en práctica la reacción en un recipiente sellado, que contiene al compuesto de la fórmula I, el solvente, el catalizador y el hidrógeno. La presión dentro del recipiente de reacción puede variar desde aproximadamente una atmósfera hasta aproximadamente 100 atmósferas. El margen preferido para la reacción, cuando la atmósfera dentro del reci-

piente de reacción es sustancialmente de hidrógeno puro, es de aproximadamente 2 atmósferas a aproximadamente 5 atmósferas. La hidrogenación se realiza generalmente a una temperatura de aproximadamente 0° a aproximadamente 100°C, y preferiblemente de aproximadamente 25° a aproximadamente 50°C. Usando los valores de temperatura y de presión preferidos, la hidrogenación generalmente tiene lugar en pocas horas, por ejemplo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 20 horas.

Los catalizadores usados en esta reacción de hidrogenación son del tipo de agentes conocidos en el arte para esta clase de transformación. Sin embargo, un agente preferido es el paladio, que se puede usar como metal puro o suspendido sobre un soporte inerte como el carbón. El paladio generalmente está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mol por ciento, sobre la base del compuesto de la fórmula I. La cantidad preferida es mayor que aproximadamente 10 por ciento molar.

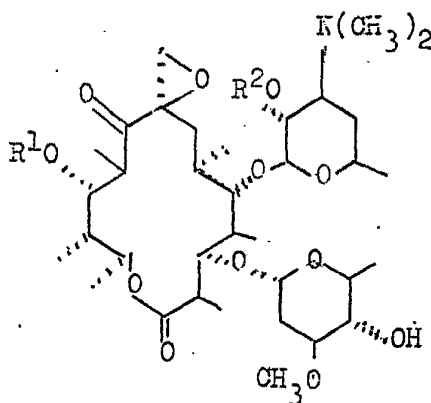
El producto final de la fórmula I, cuando X es etilo, se puede recuperar por medio de procedimientos convencionales. Por ejemplo, es común eliminar simplemente el catalizador por filtración y luego eliminar el solvente por evaporación, dejando el producto en bruto. Este último producto en bruto puede ser usado tal cual o se puede purificar mediante técnicas conocidas tales como la recristalización y la cromatografía.

Los compuestos de la fórmula I, en los cuales R^1 y R^2 son seleccionados cada uno entre el grupo que consiste en hidrógeno y alcanóilo inferior y X es formilo, se obtienen por división oxidativa del grupo vinilo del compuesto correspondiente de fórmula I, en el cual X es vinilo. Aunque se puede usar una variedad de reactivos conocidos en el arte para esta finalidad, un método particularmente conveniente comprende el tratamiento del compuesto vinílico con tetróxido de osmio seguido por un peryodato de metal alcalino, tal como peryodato de sodio o potasio. En un procedimiento típico, el compuesto vinílico es disuelto en tetrahidrofurano acuoso y es tratado con una cantidad catalítica de tetróxido de osmio aproximadamente a 25°C. Una vez formado el osmiato se trata la mezcla de reacción con un exceso (por ejemplo alrededor de 5 equivalentes molares) de peryodato de sodio. La oxidación es completada dentro de pocas horas a 25°C aproximadamente, y luego el producto es aislado por procedimientos convencionales.

Los compuestos de fórmula I, en los que R^1 es seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno y alcanóilo inferior, R^2 es hidrógeno y X es seleccionado entre el grupo que consiste en vinilo, etilo y formilo, también se pueden preparar a partir de los compuestos correspondientes, en los cuales R^2 es alcanóilo inferior, por eliminación solvolítica del grupo alcanóilo en C-2'. Esto se lleva a cabo fácilmente

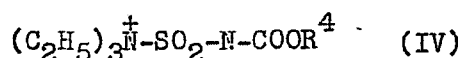
tratando al compuesto apropiado de la fórmula I, en el cual R^2 es alcanóilo inferior, con un alcohol primario miscible en agua que tenga entre 1 y 4 átomos de carbono (preferiblemente metanol) a una temperatura dentro del margen de aproximadamente 15°C a aproximadamente 45°C durante alrededor de 24 horas hasta aproximadamente tres semanas. En general, se emplea normalmente suficiente alcohol para disolver dicho compuesto de la fórmula I, en el cual R^2 es alcanóilo. Al finalizar la reacción, el producto generalmente es aislado simplemente por evaporación del solvente.

Los materiales de partida de la fórmula II, en los cuales R^1 es seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno y alcanóilo inferior, R^2 es alcanóilo inferior y R^4 es alquilo inferior son preparados mediante la reacción del correspondiente derivado de oleandomicina de la fórmula:



(III)

con la sal interna hidróxido de alquil(carboxisulfamoil)tri-
etilamonio de fórmula



La reacción generalmente es llevada a cabo poniendo en contacto el compuesto de la fórmula III con aproximadamente un exceso cuádruple del compuesto de la fórmula IV, en un solvente orgánico inerte a la reacción, tal como el benceno. La reacción normalmente es puesta en práctica a los 25°C, o aproximadamente, y generalmente lleva aproximadamente 20 horas hasta completarse. Después de eliminar las impurezas por filtración, el compuesto de la fórmula II es recuperado por evaporación del solvente.

Los materiales de partida de la fórmula II, en los cuales R^1 es seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno y alcanóilo inferior, R^2 es hidrógeno y R^4 es alquilo inferior, se preparan a partir del correspondiente compuesto en el cual R^2 es alcanóilo inferior, por eliminación solvolítica del grupo alcanóilo inferior del C-2'. Esto es llevado a cabo por el método descrito anteriormente para eliminación del grupo alcanóilo inferior del C-2' en un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno y alcanóilo inferior, R^2 es alcanóilo inferior y X es seleccionado entre el grupo que consiste en vinilo, etilo y formilo.

Los derivados de oleandomicina de acuerdo con la

fórmula III son, ya sea, compuestos conocidos que se preparan mediante los procedimientos publicados, o si no son homólogos de compuestos conocidos, que son preparados por procedimientos análogos. Véase, por ejemplo, las patentes estadounidenses Nos. 3.022.219 y 3.144.466.

Las sales internas hidróxido de alquil(carboxisulfamoyl)trietilamonio de la fórmula IV son preparadas mediante la reacción de isocianato de clorosulfonilo y el alcohol apropiado de la fórmula R^4OH en presencia de trietilamina, de acuerdo con procedimientos convencionales.

Los compuestos de fórmula I, en los cuales R^1 , R^2 y X tienen los significados dados precedentemente, forman sales de adición de ácido, y todas dichas sales de adición de ácido se deben considerar dentro del alcance y límite de la presente invención. Las sales son preparadas por métodos conocidos, como por ejemplo, combinando una solución del compuesto de la fórmula I en un solvente apropiado (por ejemplo, éter o acetona) con una solución que contiene un equivalente molar del ácido apropiado. Si la sal precipita, es recuperada por filtración; alternativamente, puede ser recuperada por evaporación del solvente. Aunque, cuando se contempla el uso terapéutico para un compuesto de la presente invención es necesario usar una sal aceptable farmacéuticamente, se pueden usar sales que no sean éstas para una variedad de otros fines. Tales fines incluyen aislar y purificar compuestos particulares.

e interconvertir sales farmacéuticamente aceptables con sus contrapartes no salinas. Son de valor particular las sales sulfato, hidrocioruro, hidrobromuro, nitrato, fosfato, citrato, tartrato, pamoato, amsonato, perclorato, sulfosalicilato, p-toluensulfonato, aspartato y lauril sulfato.

Los derivados de oleandomicina de la fórmula I descritos en esta memoria exhiben actividad *in vitro* contra una variedad de microorganismos gram-positivos, por ejemplo, Staphylococcus aureus y Streptococcus pyrogenes, y contra determinados microorganismos gram-negativos tales como los de forma esférica o elipsoide (cocci). Su actividad es fácilmente demostrada por pruebas *in vitro* contra varios microorganismos en un medio de infusión cerebro-corazón por el método usual de dilución seriada doble. Su actividad *in vitro* los vuelve útiles para aplicación tópica en forma de ungüentos, cremas y lo similar, para fines de esterilización, por ejemplo utensilios de salas de internación de pacientes; y como agentes antimicrobianos industriales, por ejemplo, en el tratamiento de aguas, control de lodos, conservación de pinturas y madera.

Para el uso *in vitro*, por ejemplo, aplicación tópica, con frecuencia es conveniente componer el producto seleccionado con un portador farmacéuticamente aceptable tal como aceite vegetal o mineral o una crema emoliente. De manera similar, pueden ser disueltos o dispersados en portadores líquidos o solventes, tal como agua, alcohol, glicoles o mezclas

de los mismos u otros medios inertes farmacéuticamente aceptables, es decir, medios que no tienen efecto perjudicial sobre el ingrediente activo. Para tales fines, será generalmente aceptable emplear concentraciones de ingredientes activos de aproximadamente 0,01 por ciento a aproximadamente 10 por ciento ponderal sobre la base de la composición total.

Además, los compuestos de la presente invención de fórmula I son activos contra los microorganismos gram-positivos y determinados microorganismos gram-negativos in vivo por vía oral y/o parenteral de administración en animales, incluso el hombre. Su actividad in vivo es más limitada con respecto a organismos susceptibles y es determinada por el procedimiento habitual que comprende infectar ratones de peso sustancialmente uniforme con el organismo bajo prueba y subsiguientemente tratarlos oralmente o subcutáneamente con el compuesto bajo prueba. En la práctica, los ratones, por ejemplo, 10, reciben una inoculación intraperitoneal de cultivos apropiadamente diluidos que contenga aproximadamente 1 a 10 veces la LD_{100} (la concentración más baja de organismos necesaria para producir el 100% de muertes). Se llevaron a cabo pruebas de control simultáneamente en las cuales los ratones reciben el inóculo de diluciones inferiores como una verificación sobre la posible variación en virulencia de los organismos bajo prueba. El compuesto bajo prueba es administrado 0,5 hora después de inocularlo, y es repetido cuatro, 24 y 48 horas más tarde.

Los ratones supervivientes son mantenidos durante cuatro días después del último tratamiento y se anota el número de sobrevivientes.

Cuando se usan in vivo, estos compuestos novedosos se pueden administrar oralmente o parenteralmente, por ejemplo, por inyección subcutánea o intramuscular, a una dosis de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. El margen de dosificación favorecido es de aproximadamente 5 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal y el margen preferido es de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal. Los vehículos apropiados para inyección parenteral pueden ser acuosos como el agua, solución salina isotónica, dextrosa isotónica, solución de Ringer, o no acuosos tal como aceites grasos de origen vegetal (semilla de algodón, aceite de maní, maíz, sésamo), dimetilsulfóxido y otros vehículos no acuosos que no interfieren con la eficiencia terapéutica de la preparación y son no tóxicos en el volumen o proporción usados (glicerina, propilenglicol, sorbitol). Además, las composiciones apropiadas para preparación extemporánea de soluciones antes de la administración puede formarse ventajosamente. Tales composiciones pueden incluir diluyentes líquidos, por ejemplo, propilenglicol, carbonato dietílico, glicerina, sorbitol, etc., agentes de amortiguación, hialuronidasa, anestésicos locales y sales inorgánicas para dar las propiedades farmacológicas

deseables. Estos compuestos también se pueden combinar con diversos portadores inertes farmacéuticamente aceptables incluso diluyentes sólidos, vehículos acuosos, solventes orgánicos no tóxicos en forma de cápsulas, tabletas, pastillas, trociscos, mezclas secas, suspensiones, soluciones, elixires y soluciones o suspensiones parenterales. En general, los compuestos son usados en diversas formas de dosificación a niveles de concentración que están comprendidos desde alrededor de 0,5 por ciento a aproximadamente 90 por ciento ponderal de la composición total.

En los ejemplos que se presentan en esta memoria, no se intentó recuperar la cantidad máxima del producto producido ni optimizar el rendimiento de un producto dado. Los ejemplos son simplemente ilustrativos del procedimiento y de los productos obtenibles mediante el mismo.

Ejemplo I

11,2'-di-O-acetil-4''-O-(N-(metoxicarbonil)sulfamoil)-oleandomicina

A una solución de 11,5 g (14,9 mmol) de 11,2'-di-O-acetiloleandomicina en 100 ml de benceno seco se agregaron 10,6 g (44,7 mmol) de sal interna de hidróxido de metil(carboxisulfamoil)triethylamonio, en porciones, durante algunos minutos. La mezcla de reacción fue agitada durante 20 horas a 25°C y luego fue filtrada. El filtrado fue agregado lentamente a 600 ml de éter con agitación rápida. El sólido que

precipitó fue eliminado por filtración y recristalizado a partir de cloroformo-éter. Esto dio 12,0 g del compuesto del título.

El espectro IR del producto (disco de KBr) mostró absorciones en 3450, 2940, 1740, 1660, 1615, 1460, 1370, 1280, 1230, 1160, 1105, 1040, 890, 865, 770 y 745 cm^{-1} .

Ejemplo II

El procedimiento del ejemplo I es repetido y el derivado de oleandomicina usado en cada repetición es:

2'-O-acetiloleandomicina,

2'-O-propioniloleandomicina,

11-O-acetiloleandomicina,

11,2'-di-O-acetiloleandomicina,

11,2'-di-O-acetiloleandomicina,

11,2'-di-O-propioniloleandomicina y

11-O-propionil-2'-O-acetiloleandomicina,

respectivamente y la sal interna hidróxido de alquil)carboxisulfamoil)triethylamonio es:

sal interna hidróxido de metil(carboxisulfamoil)triethylamonio,

sal interna hidróxido de n-pentil(carboxisulfamoil)triethylamonio,

sal interna hidróxido de etil(carboxisulfamoil)triethylamonio,

sal interna hidróxido de etil(carboxisulfamoil)triethylamonio,

sal interna hidróxido isopropil(carboxisulfamoil)triethyl-

amonio,

sal interna hidróxido de metil(carboxisulfamoil)trietilamonio, y

sal interna hidróxido de etil(carboxisulfamoil)trietilamonio, respectivamente. Esto da los compuestos siguientes:

2'-O-acetil-4''-O-(N-(metoxicarbonil)sulfamoil)oleandomicina, 2'-O-propionil-4''-O-(N-(n-pentiloxicarbonil)sulfamoil)oleandomicina,

11-O-acetil-4''-O-(N-(etoxicarbonil)sulfamoil)oleandomicina, 11,2'-di-O-acetil-4''-O-(N-(etoxicarbonil)sulfamoil)oleandomicina,

11,2'-di-O-acetil-4''-O-(N-(isopropoxicarbonil)sulfamoil)-oleandomicina,

11,2'-di-O-propionil-4''-O-(N-(metoxicarbonil)sulfamoil)-oleandomicina y

11-O-propionil-2'-O-acetil-4''-O-(N-(etoxicarbonil)sulfamoil)-oleandomicina, respectivamente.

Ejemplo III

11,2'-di-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2''-vinil-3''-metoxi-tetrahidrofuran-5''-iloxi)oleandomicina

Una mezcla de 10,0 g (10,8 mmol) de 11,2'-di-O-acetil-4''-O-(N-(metoxicarbonil)sulfamoil)oleandomicina, 160 ml de cloroformo seco y 400 ml de xileno seco fue calentada a reflujo. La mezcla de reacción fue mantenida a reflujo durante 1,5 horas, mientras que era acoplada a una trampa Dean-

Stark. En este momento, se eliminó el solvente flotante caliente por decantación y se dejó enfriar. El sólido que precipitó fue eliminado por filtración y descartado, y luego el filtrado fue evaporado en vacío. Esto dio 5,5 g de producto en bruto en forma de una espuma amarilla. El producto en bruto fue purificado por cromatografía usando gel de sílice como adsorbente y una mezcla 1:1 de cloroformo-acetona como eluyente. El rendimiento de producto purificado fue de 1,0 gramo (rendimiento 12%).

Ejemplo IV

El procedimiento del ejemplo III es repetido, excepto en que se reemplaza la 11,2'-di-O-acetil-4''-O-(N-(metoxycarbonil)sulfamoil)oleandomicina por:

2'-6-acetil-4''-O-(N-(metoxycarbonil)sulfamoil)oleandomicina,
2'-O-propionil-4''-O-(N-(n-pentiloxycarbonil)sulfamoil)-oleandomicina,

11-O-acetil-4''-O-(N-(etoxycarbonil)sulfamoil)oleandomicina,
11,2'-di-O-acetil-4''-O-(N-(etoxycarbonil)sulfamoil)oleandomicina,

11,2'-di-O-acetil-4''-O-(N-(isopropoxycarbonil)sulfamoil)-oleandomicina,

11,2'-di-O-propionil-4''-O-(N-(metoxycarbonil)sulfamoil)-oleandomicina y

11-O-propionil-2'-O-acetil-4''-O-(N-(etoxycarbonil)sulfamoil)-oleandomicina, respectivamente. Esto da los compuestos si-

guientes:

2'-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2''-vinil-3''-metoxitetra-
hidrofuran-5''-iloxi)oleandomicina,

2'-O-propionil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2''-vinil-3''-metoxi-
tetrahidrofuran-5''-iloxi)oleandomicina,

11-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2''-vinil-3''-metoxitetra-
hidrofuran-5-iloxi)oleandomicina,

11,2'-di-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2''-vinil-3''-metoxi-
tetrahidrofuran-5''-iloxi)oleandomicina,

11,2'-di-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2''-vinil-3''-metoxi-
tetrahidrofuran-5-iloxi)oleandomicina,

11,2''-di-O-propionil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2''-vinil-3''-
metoxitetrahidrofuran-5-iloxi)oleandomicina, y

11-O-propionil-2'-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2''-vinil-
3''-metoxitetrahidrofuran-5''-iloxi)oleandomicina, respectiva-
mente.

Ejemplo V

11-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2''-vinil-3''-metoxi-
tetrahidrofuran-5''-iloxi)oleandomicina

Una solución de 0,4 g de 11,2'-di-O-acetil-3-des-
(oleandrosiloxi)-3-(2''-vinil-3''-metoxitetrahidrofuran-5''-
iloxi)oleandomicina en un pequeño volumen de metanol fue al-
macenada a temperatura ambiente durante 3 días y luego el sol-
vente fue eliminado por evaporación al vacío. Esto dio un
rendimiento cuantitativo de 11-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-

3-(2"-vinil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina.

El espectro IR del producto (disco KBr) presentó absorciones en 3400, 2940, 1735, 1610, 1460, 1380, 1230, 1180, 1110, 1025 y 755 cm^{-1} .

Ejemplo VI

Los compuestos siguientes fueron solvolizados, de acuerdo con el procedimiento del ejemplo V.

2'-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-vinil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina,

2'-O-propionil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-vinil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina,

11,2'-di-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-vinil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina,

11,2-di-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-vinil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina,

11,2-di-O-propionil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-vinil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicin y

11-O-propionil-2"-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-vinil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina, respectivamente. Esto da:

3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-vinil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina,

3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-vinil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina,

11-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-vinil-3"-metoxitetra-

hidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina,
11-0-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-vinil-3"-metoxitetra-
hidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina,
11-0-propionil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-vinil-3"-metoxi-
tetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina y
11-0-propionil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-vinil-3"-metoxi-
tetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina, respectivamente.

Ejemplo VII

11,2'-di-0-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-etil-3"-metoxi-
tetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina

Una mezcla de 150 mg de 11,2'-di-0-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-vinil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina, 150 mg de paladio sobre carbón al 10% y 20 ml de acetato de etilo es agitada bajo una atmósfera de hidrógeno, a 25°C, y a una presión inicial de 2,46 kg/cm² manométrico. Al cabo de 48 horas, la mezcla de reacción fue filtrada y el residuo fue descartado. El filtrado fue evaporado al vacío, dando 140 mg del producto del título bajo la forma de un aceite.

El producto precedente fue combinado con una cantidad adicional de material equivalente de un experimento similar. El material combinado fue purificado por cromatografía en columna con gel de sílice usando una mezcla 2:1 de cloroformo-acetona como eluyente.

El espectro IR (disco de KBr) del producto purificado

do demostró absorciones en 3400, 2900, 1740, 1600, 1460, 1200 y 1060 cm^{-1} .

Ejemplo VIII

Los productos del ejemplo IV son hidrogenados de acuerdo con el procedimiento del ejemplo VII. Esto da:

2'-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-etil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina,

2'-O-propionil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-etil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina,

11-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-etil-3"-metoxitetrahidrofuran-5-iloxi)oleandomicina,

11,2'-di-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-etil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)-oleandomicina,

11,2'-di-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-etil-3"-metoxitetrahidrofuran-5-iloxi)oleandomicina,

11,2'-di-O-propionil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-etil-3"-metoxitetrahidrofuran-5-iloxi)oleandomicina y

11-O-propionil-2'-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-etil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)-oleandomicina), respectivamente.

Ejemplo IX

Los compuestos siguientes son solvolizados de acuerdo con el procedimiento del ejemplo V:

2'-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-etil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina,

2'-O-propionil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-etil-3"-metoxitetra-
hidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina,

11,2'-di-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-etil-3"-metoxi-
tetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina,

11,2"-di-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-etil-3"-metoxi-
tetrahidrofuran-5-iloxi)oleandomicina,

11,2'-di-O-propionil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-etil-3"-
metoxitetrahidrofuran-5-iloxi)oleandomicina y

11-O-propionil-2'-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-etil-
3"-metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina), respectiva-
mente. Esto da:

2'-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-etil-3"-metoxitetra-
hidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina,

11,2'-di-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-etil-3"-metoxi-
tetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina,

11,2'-di-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-etil-3"-metoxi-
tetrahidrofuran-5-iloxi)oleandomicina,

11,2'-di-O-propionil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-etil-3"-
metoxitetrahidrofuran-5-iloxi)oleandomicina y

11-O-propionil-2'-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-etil-
3"-metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina), respectiva-
mente. Esto da:

3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-etil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-
iloxi)oleandomicina,

3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-etil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-

iloxi)oleandomicina,

11-0-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-etil-3"-metoxitetra-
hidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina,

11-0-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-etil-3"-metoxitetra-
hidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina,

11-0-propionil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-etil-3"-metoxitetra-
hidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina y

11-0-propionil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-etil-3"-metoxitetra-
hidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina, respectivamente.

Ejemplo X

11,2-di-0-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-formil-3"-
metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina

Una solución de 0,2 g de 11,2'-di)0-acetil-3-des-
(oleandrosiloxi)-3-(2"-vinil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-
iloxi)oleandomicina en 10 ml de tetrahidrofurano-agua 9:1 fue
preparada y se ajustó su pH a 6,0 usando ácido clorhídrico 1M.
A esta solución se le agregó 7 ml de una solución al 1% de
tetróxido de osmio en éter, a 25°C, y la mezcla fue agitada
durante 20 minutos. En este punto, se agregaron 0,286 g de
periyodato de sodio y se continuó agitando durante 60 minutos.
A la mezcla de reacción se le agregaron entonces 50 ml de ace-
tato de etilo y 50 ml de bisulfito de sodio 1M. Se continuó
agitando durante 40 minutos durante cuyo tiempo el pH se ele-
vó a 9,5.

La fase orgánica fue eliminada y se lavó sucesiva-

mente con agua y solución saturada de cloruro de sodio. La solución fue entonces secada y se hizo evaporar al vacío, dejando 170 mg del compuesto del título bajo la forma de un aceite claro. El producto fue purificado por cromatografía en columna usando como absorbente gel de sílice y eluyendo con acetona-cloroformo 2:1. Las fracciones 60 a 80 fueron combinadas y se evaporaron dando 14 mg del compuesto del título. El espectro IR (disco KBr) presentó absorciones en 3390, 2890, 1735, 1590, 1460, 1380, 1280 y 1050 cm^{-1} .

Ejemplo XI

La oxidación de los productos del ejemplo IV, con el uso de tetróxido de osmio y peryodato de sodio, de acuerdo con el procedimiento del ejemplo X, conduce a los siguientes productos:

2'-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-formil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina,

2'-O-propionil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-formil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina,

11-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-formil-3"-metoxitetrahidrofuran-5-iloxi)-oleandomicina,

11,2'-di-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-formil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina,

11,2'-di-O-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-formil-3"-metoxitetrahidrofuran-5-iloxi)-oleandomicina,

11,2'-di-O-propionil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-formil-3"-

metoxitetrahidrofuran-5-iloxi)oleandomicina y
11-0-propionil-2'-0-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-formil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina, respectivamente.

Ejemplo XII

Los compuestos siguientes son solvolizados en metanol, de acuerdo con el procedimiento del ejemplo V:

2'-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-formil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina,

2'-0-propionil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-formil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina,

11,2'-di-0-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-formil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina,

11,2'-di-0-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-formil-3"-metoxitetrahidrofuran-5-iloxi)-oleandomicina,

11,2'-di-0-propionil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-formil-3"-metoxitetrahidrofuran-5-iloxi)oleandomicina y

11-0-propionil-2'-0-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-formil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina, respectivamente. Esto da:

3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-formil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina,

3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-formil-3"-metoxitetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina,

11-0-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-formil-3"-metoxitetra-

hidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina,

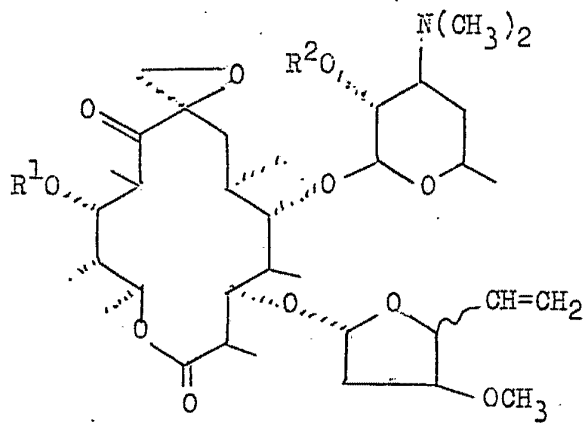
11-0-acetil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-formil-3"-metoxitetra-
hidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina,

11-0-propionil-3-des(oleandrosiloxi)-3-(2"-formil-3"-metoxi-
tetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina y

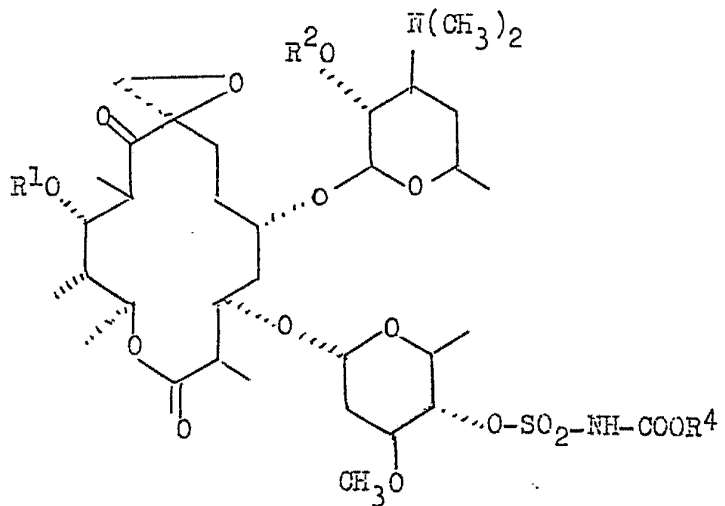
11-0-propionil-3-des(oleandosiloxi)-3-(2"-formil-3"-metoxi-
tetrahidrofuran-5"-iloxi)oleandomicina, respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula:



que comprende calentar un compuesto de la fórmula:



6

en un solvente hidrocarbúrico seco, a una temperatura dentro del margen de aproximadamente 130°C a aproximadamente 160°C;

en donde R^1 y R^2 son seleccionados cada uno entre el grupo que consiste en hidrógeno, acetilo y propionilo y R^4 es alquilo que posee entre uno y cinco átomos de carbono.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho solvente hidrocarbúrico es el xileno.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^1 y R^2 son seleccionados cada uno entre el grupo que consiste en acetilo y propionilo.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^1 y R^2 son cada uno acetilo y R^4 es metilo.

5. UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE OLEANDOMICINA.

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

Esta Memoria consta de veintinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid.

09.DIC.1977

P.A.

Alberto de Elzaburo
Por Poder

6