



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

10 ES	11 NUMERO 465.322	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 22-12-77	

PATENTE DE INVENCION

465.322 A1 780916 CO7H 17/08

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO — 765.486	4-2-77	EE.UU.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL CO7H ; A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS EPIMERICOS DE 4"- -AMINO"
--

71 SOLICITANTE (S) PFIZER INC.	241266 CASE 5818
-----------------------------------	---------------------

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 D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67.608)

UNE A - 4 MOD. 3108

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

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

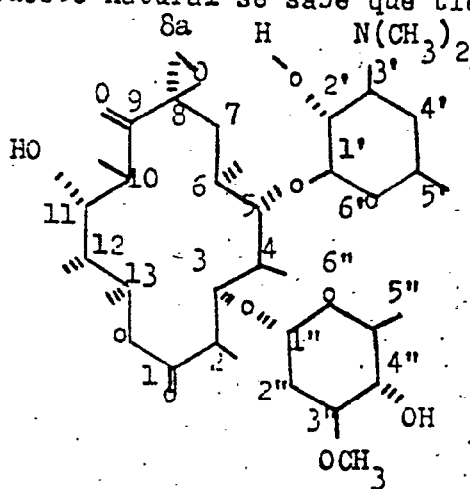
MCG.

20 JUL. 1978

BAD ORIGINAL

Antecedentes de la Invención

La oleandomicina, la producción en caldos de fermentación y su uso como un agente antibacteriano, fueron descritos primero en la Patente Norteamericana Número 2,757,123. El compuesto natural se sabe que tiene la siguiente estructura:

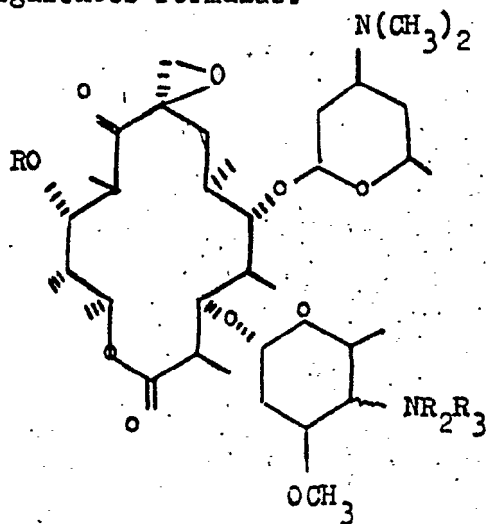


El programa de numeración convencionalmente aceptado y la representación estereoquímica para la oleandomicina y los compuestos semejantes se muestra en una variedad de posiciones.

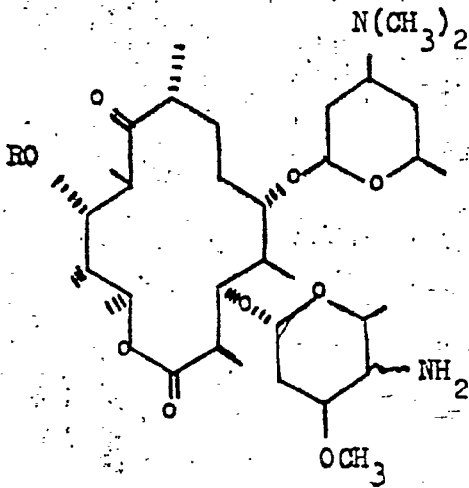
Se conocen varias modificaciones sintéticas de este compuesto, particularmente aquellas en las cuales de uno a tres de los grupos hidroxilo libres encontrados en las posiciones 2', 4'' y 11, se esterifican como ésteres de acetilo. Además, se describen en la Patente Norteamericana Número 3,022,219, modificaciones semejantes, en donde el acetilo y desde luego en los ésteres anteriormente mencionados, se reemplaza con otro, de preferencia el alcanofilo inferior no ramificado de tres a seis átomos de carbono.

Resumen de la Invención

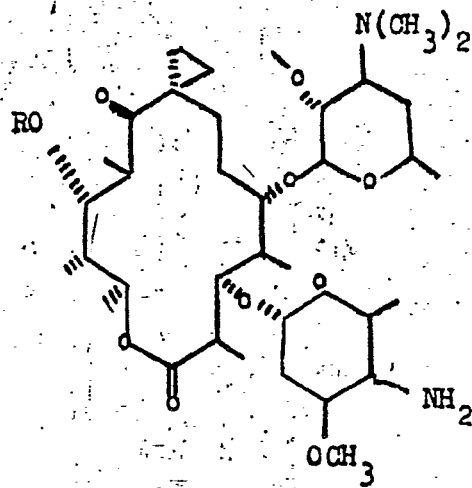
Los agentes antibacterianos de oleandomicina semi-sintética de esta invención están representados mediante las siguientes fórmulas:



IV



V

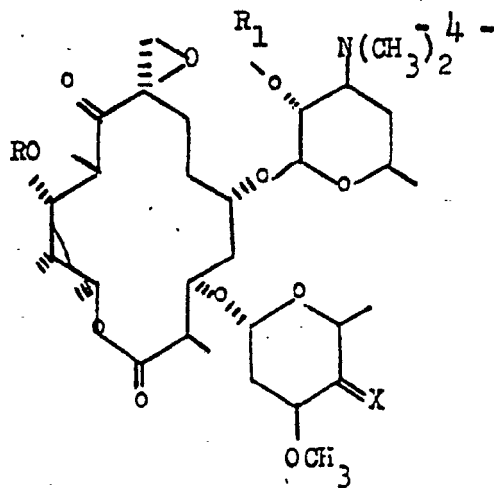


VI

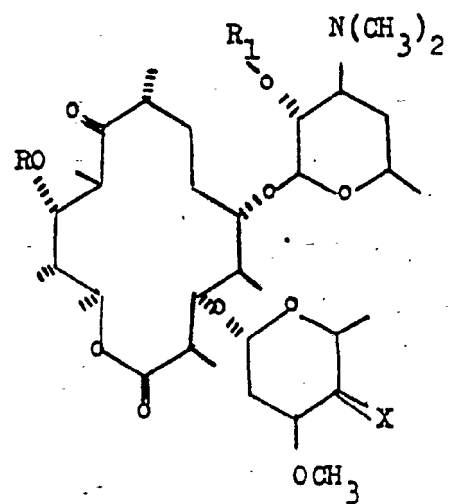
y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R y R₁ son cada uno hidrógeno o alcanoilo que tiene de dos a tres átomos de carbono; R₂ es hidrógeno o metilo; y R₃ es hidrógeno o alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono, con la condición de que cuando R₂ es metilo, R₃ es metilo.

Un grupo preferido de compuestos dentro de esta clase de agentes quimioterapéuticos son aquellos de la Fórmula IV. Son especialmente preferidos dentro de este grupo aquellos compuestos en donde R₂ y R₃ son cada uno hidrógeno y R es acetilo. Se prefieren asimismo los compuestos de las Fórmulas V y VI, en donde R es acetilo.

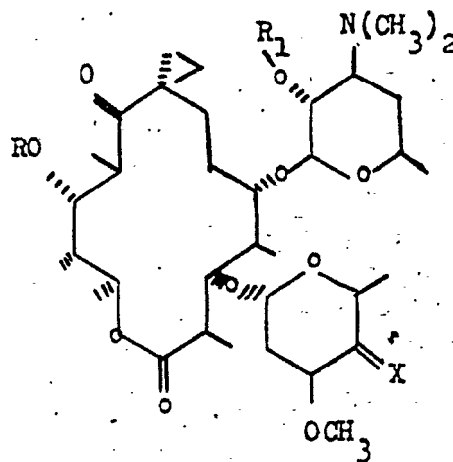
Una segunda clase de compuestos de la presente invención, útiles como intermediarios que conducen a los compuestos antibacterianos de las Fórmulas IV, V y VI, son de las fórmulas:



I



II



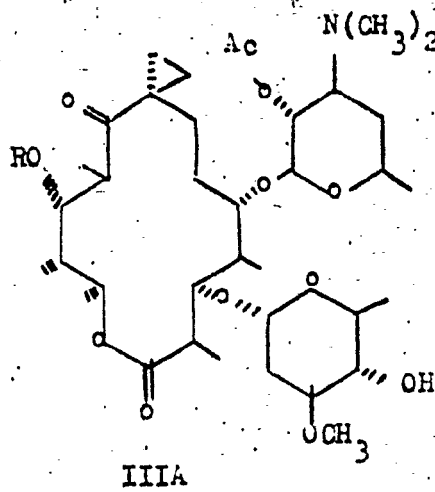
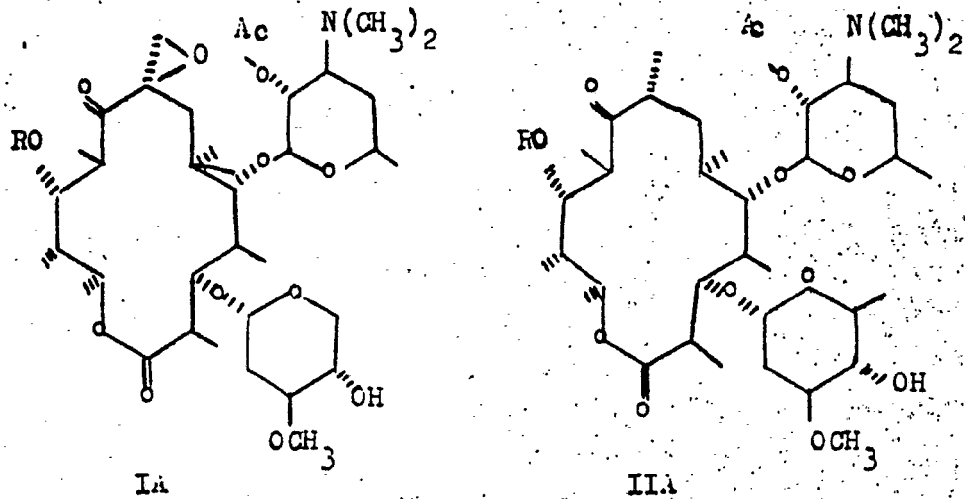
III

en donde R y R₁ son cada uno hidrógeno o alcanoilo que tienen de 0 a tres átomos de carbono y X es O, N-OH, N-OCH₃ ó N-O-CCH₃.

Se prefieren dentro de este grupo de intermedios, aquellos de la fórmula I, en donde X es O, N-OH ó N-O-CCH₃.

Se prefieren asimismo aquellos intermedios de la Fórmula II,

en donde Ac es alcanoilo que tiene de dos a tres átomos de carbono y R es hidrógeno o alcanoilo que tiene de dos a tres átomos de carbono, que consiste de hacer reaccionar, respectivamente, un compuesto que se selecciona de aquellos de las fórmulas:

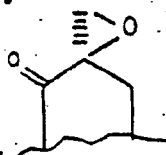


con un mol de cada uno de N-clorosuccinimida y dimetilsulfuro en un solvente inerte a la reacción a temperatura de aproxima-

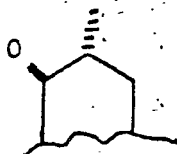
damente 0° a -25° C., seguido por poner en contacto la mezcla de reacción con un mol de trietilamina.

Una particularidad preferida del procedimiento reivindicado es la oxidación de los compuestos de la Fórmula IA, en donde el solvente es tolueno.

Los compuestos II, III, V y VI, aún cuando todos se derivan de la oleandomicina natural, difieren en la estructura en la posición 8. En el material natural, I y IV, esta estructura es un anillo de epóxido que se ilustra de la siguiente manera:

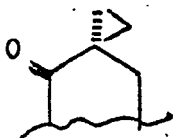


Los compuestos relacionados a II y V contienen un grupo metilo en la posición 8 con la estereoquímica indicada y se ilustran de la siguiente manera:



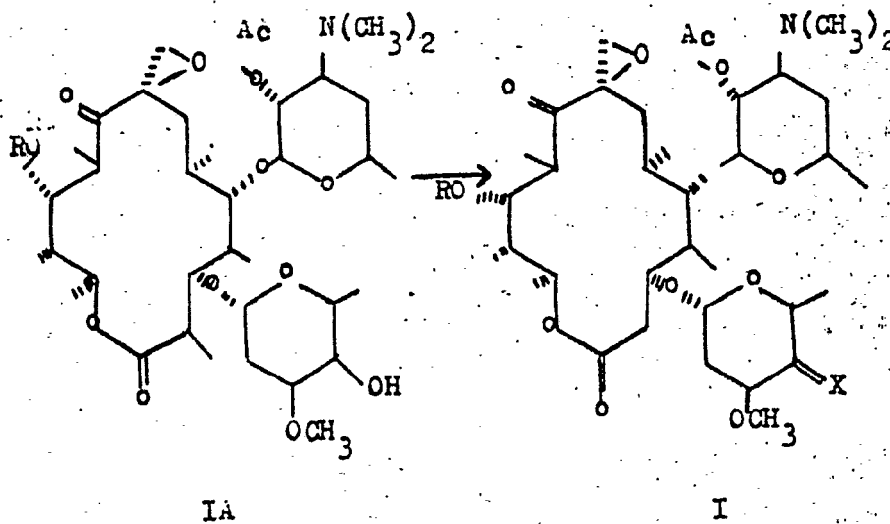
La nomenclatura usada para designar las oleandomicinas modificadas de las Fórmulas II y V es 8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-oleandomicina.

Aquellos compuestos de las Fórmulas III y VI que contienen un anillo de ciclopropilo en la posición 8 se denominan como 8,8a-deoxi-8,8a-metilen-oleandomicina, y se ilustran de la siguiente manera:



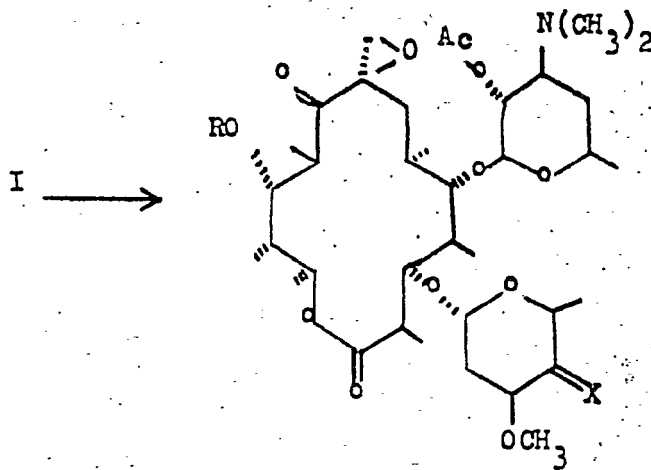
Descripción Detallada de la Invención

De conformidad con el procedimiento empleado para sintetizar los agentes antibacterianos derivados de la 4^a-deoxi-4^a-amino-oleandomicina de la presente invención, es ilustrativo el siguiente esquema, comenzando con una 11,2'-di-alcanoi- ó 2'-alcanoi-oleandomicina:

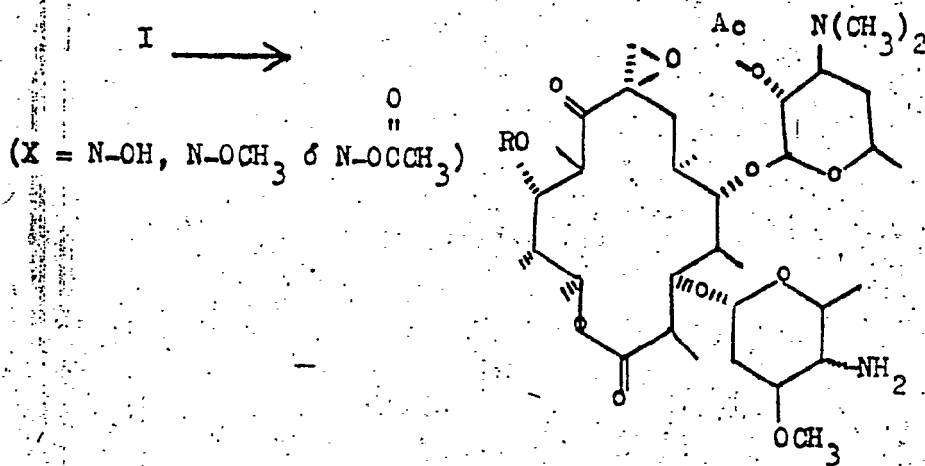


(R = hidrógeno o alcanoílo
de dos a tres átomos de
carbono; Ac = alcanoílo de
dos a tres átomos de car-
bono)

(X = O)

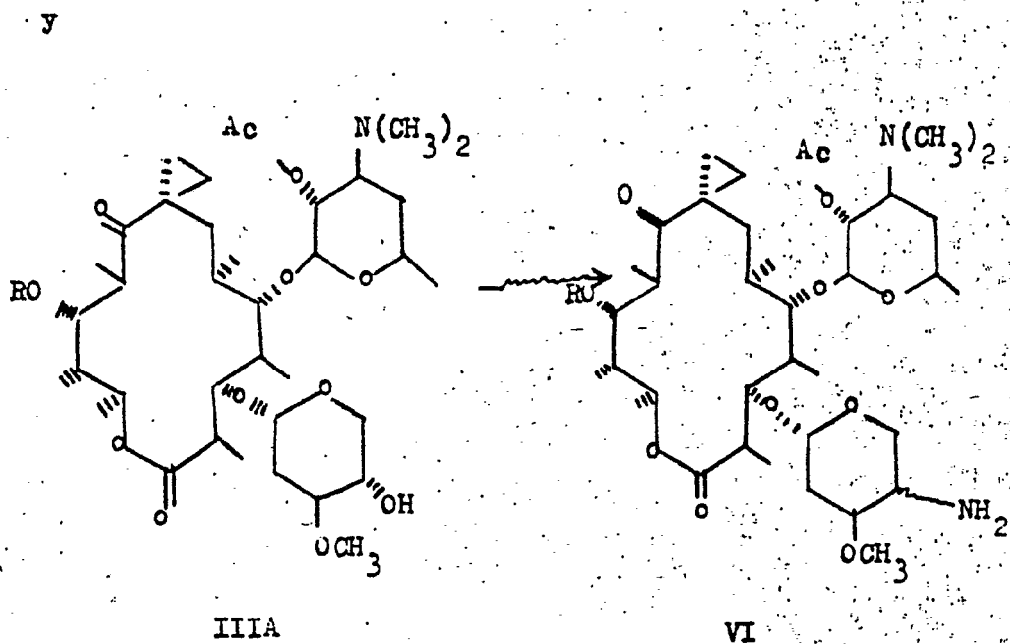
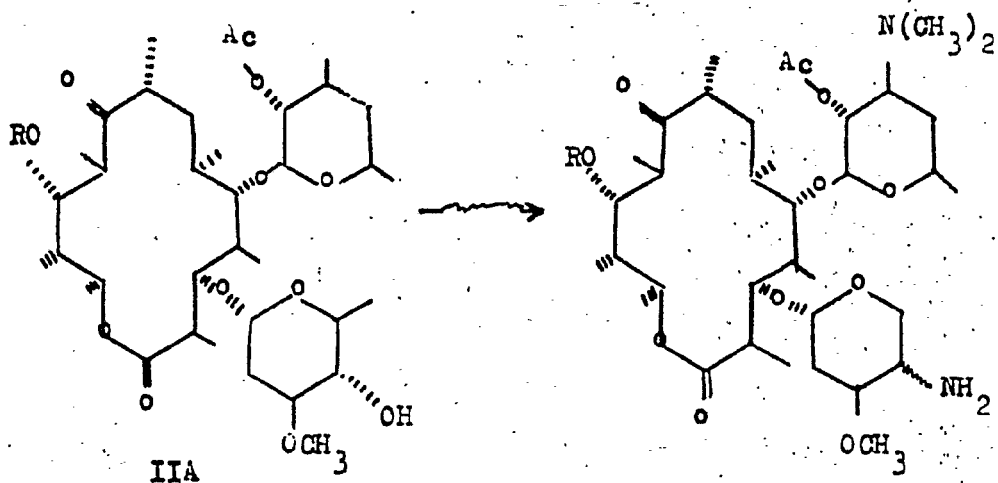


(X = N-OH, N-OCH₃ ó N-O-C(=O)CH₃)



(X = N-OH, N-OCH₃ ó N-OC(=O)CH₃)

El esquema anteriormente descrito es igualmente aplicable a la conversión de los compuestos IIA y IIIA en los productos V y VI, respectivamente, siendo estos compuestos de las fórmulas:



en donde R y Ac son como se ha definido anteriormente.

La reacción inicial en estas secuencias es la oxidación selectiva del grupo 4^o-hidroxi y es el procedimiento reivindicado de la presente invención. El procedimiento consiste de hacer reaccionar los compuestos IA, IIA ó IIIA con N-clorosuccinimida y dimetilsulfuro, seguido por la adición de una amina terciaria, tal como trietilamina.

En la práctica, la N-clorosuccinimida y el dimetil sulfuro se combinan primero juntos en un solvente inerte a la reacción a temperatura de aproximadamente 0° C. Después de diez a veinte minutos, la temperatura de la mezcla resultante se ajusta hasta aproximadamente 0° a -25° C. y se añade el sustrato IA, IIA ó IIIA mientras que se mantiene la temperatura anteriormente mencionada. Después de dos a cuatro horas de tiempo de reacción se añade la amina terciaria y el baño de enfriamiento se remueve.

Con respecto a las cantidades de los reactivos, por cada mol del sustrato de alcohol empleado se requiere un mol de cada uno de N-clorosuccinimida y dimetilsulfuro. Experimentalmente, es ventajoso emplear un exceso de 1 a 20 veces de los reactivos de succinimida y sulfuro a fin de acelerar la operación de completar la reacción. La amina terciaria empleada debe corresponder a la cantidad molar de la succinimida usada.

El solvente inerte a la reacción utilizado en el pro

cedimiento reivindicado debe ser uno que solubilice apreciablemente los reactivos y que no reaccione hasta un grado apreciable con ya sea los reactivos o los productos formados. Puesto que la reacción se lleva a cabo a temperatura de aproximadamente 0° a -25° C., se prefiere que, además de tener las características anteriormente mencionadas, debe poseer una temperatura de congelación menor que la temperatura de reacción. Estos solventes o mezclas de los mismos que llenan estos criterios son tolueno, acetato de etilo, cloroformo, cloruro de metileno o tetrahidrofurano. Solventes que llenan los requisitos anteriormente mencionados pero que tienen una temperatura de congelación mayor que la temperatura de reacción, pueden emplearse también en cantidades menores, en combinación con uno o más de los solventes preferidos. El solvente especialmente preferido para el procedimiento reivindicado es el benceno que contiene tolueno.

El procedimiento reivindicado se considera como único puesto que la oxidación se efectúa en la posición 4", dejando la posición 11 virtualmente no afectada, cuando R es hidrógeno.

La remoción del grupo alcanóilo en la posición 2' se lleva a cabo a través de una reacción de solvólisis, en donde el compuesto relacionado con la 2'-alcanóil-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina se permite que se agite con un exceso de metanol durante la noche, a temperatura ambiente. La re-

moción del metanol y la purificación subsecuente de los residuos proporciona lo necesario para los compuestos de la Fórmula I, II ó III, en donde R_1 es hidrógeno y X es O.

Los grupos hidroxil en las posiciones 11 ($R = H$) y 2' ($R_1 = H$) de las cetonas ($X = O$), I, II ó III pueden acilarse tratando los compuestos con dos moles de piridina y un exceso del anhídrido alcanóico a temperaturas del baño de hielo. En la práctica, el compuesto que contiene hidroxil se añade al anhídrido alcanóico enfriado, seguido por la adición de la piridina. Cuando se completan las adiciones, el baño de hielo se remueve y la mezcla se deja agitar durante la noche a temperatura ambiente. El producto se obtiene mediante hidrólisis de la mezcla de reacción con agua y la extracción subsecuente del producto con acetato de etilo. Alternativamente, el exceso del solvente de anhídrido alcanóico puede removerse al vacío y la material residual se purifica mediante medios convencionales.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos I, II y III, en donde $X = O$ y R y R_1 son como se han definido anteriormente, son intermedios útiles que conducen a los agentes antibacterianos de 4^o-amino de la presente invención. Se prefiere como intermedios dentro de este grupo: 11,2'-deoxi-4^o-oxo-oleandomicina, 4^o-deoxi-4^o-oxo-oleandomicina, 2'-acetil-4^o-deoxi-4^o-oxo-oleandomicina, 11,2'-diacetil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4^o-deoxi-4^o-oxo-oleandomicina, 11-acetil-8,

8a-deoxi-8,8a-dihidro-4^m-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina, 8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4^m-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina, 2'-acetil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4^m-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina, 11,2ⁿ-diacetil-8,8a-deoxi-8,8a-metilen-4^m-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina, 11-acetil-8,8a-deoxi-8,8a-metilen-4^m-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina, 8,8a-deoxi-8,8a-metilen-4^m-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina y 2'-acetil-8,8a-deoxi-8,8a-metilen-4^m-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina.

Pueden emplearse varias vías sintéticas en la preparación de los compuestos derivados de 4^m-deoxi-4ⁿ-amino-oleandomicina. La primera consiste de la conversión inicial de los compuestos de 4^m-deoxi-4ⁿ-oxo en una oxima o un derivado de oxima, es decir, X = N-OH, N-OCH₃ ó $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N-OCH}_3 \end{matrix}$, seguido

por reducción de la oxima o el derivado de la misma en la amina de la Fórmula IV (R₂, R₃ = H), V ó VI.

Las oximas de las cetonas (X = O) se preparan haciendo reaccionar las cetonas con hidrocloreto de hidroxilamina en una solución de metanol y agua a temperatura ambiente. En la práctica, se prefiere que se emplee un exceso de la hidroxilamina, y un exceso de tanto así como de tres veces, proporciona el intermedio deseado en buenos rendimientos. Empleando temperaturas ambiente y un exceso de hidroxilamina permite la preparación del derivado de oxima deseado en un período de reacción de una a dos horas. El producto se aísla

mediante la adición de la mezcla de reacción a agua, seguido por basificación a un pH de 9.5 y la extracción con un solvente inmiscible en agua, tal como acetato de etilo.

Cuando se emplea el hidrocioruro de O-metilhidroxilamina en vez del hidrocioruro de hidroxilamina, la reacción proporciona el derivado de O-metiloxima. Cuando se usa O-metilhidroxilamina, se prefiere prolongar el tiempo de reacción hasta de seis a doce horas. El aislamiento del producto se lleva a cabo de la misma manera que se ha descrito anteriormente para el derivado de oxima.

La preparación de los compuestos de O-acetiloxima ($X = N-\overset{O}{\parallel}CCH_3$) se lleva a cabo mediante acetilación de la oxima correspondiente. Experimentalmente, se hace reaccionar un mol de la oxima con un mol de anhídrido acético, en presencia de un mol de piridina. El uso de un exceso del anhídrido y piridina como un auxiliar para completar la reacción y un exceso de dos a tres veces, se prefiere. La reacción se lleva a cabo de mejor manera en un solvente de hidrocarburo apropiado, tal como benceno o tolueno, a temperatura ambiente, durante la noche. Al completarse la reacción se añade agua y el producto se separa en la capa de hidrocarburo. Alternativamente, pueden prepararse derivados de O-acetilo, tratando la cetona requerida con hidrocioruro de O-acetilhidroxilamina bajo condiciones de reacción apropiadas para la preparación de los derivados de oxima.

La oxima y derivados de oxima preferidos que son útiles intermedios que conducen a los agentes antibacterianos derivados de 4^o-deoxi-4^o-amino-oleandomicina incluyen: oxima de 11,2'-diacetil-4^o-deoxi-4^o-oxo-oleandomicina, oxima de 11-acetil-4^o-deoxi-4^o-oxo-oleandomicina, O-acetiloxima de 11,2'-diacetil-4^o-deoxi-4^o-oxo-oleandomicina, O-acetiloxima de 11-acetil-4^o-deoxi-4^o-oxo-oleandomicina, oxima de 11,2'-diacetil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4^o-deoxi-4^o-oxo-oleandomicina, oxima de 11-acetil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4^o-deoxi-4^o-oxo-oleandomicina, O-acetiloxima de 11,2'-diacetil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4^o-deoxi-4^o-oxo-oleandomicina, O-acetiloxima de 11-acetil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4^o-deoxi-4^o-oxo-oleandomicina, oxima de 11,2'-diacetil-8,8a-deoxi-8,8a-metilen-4^o-deoxi-4^o-oxo-oleandomicina, oxima de 11-acetil-8,8a-deoxi-8,8a-metilen-4^o-deoxi-4^o-oxo-oleandomicina, O-acetiloxima de 11,2'-diacetil-8,8a-deoxi-8,8a-metilen-4^o-deoxi-4^o-oxo-oleandomicina y O-acetiloxima de 11-acetil-8,8a-deoxi-8,8a-metilen-4^o-deoxi-4^o-oxo-oleandomicina.

La reducción de los derivados de cetona (X = N-OH,



N-OCH₃ ó N-OCCH₃) se lleva a cabo mediante una hidrogenación catalítica, en donde una solución de la oxima y un derivado de la misma en un alcohol inferior, tal como isopropanol, y un níquel de Raney, paladio sobre carbono al 10 por ciento o un catalizador de óxido de platino, se agita en una atmósfera de

hidrógeno a una presión inicial de 3.515 kilogramos por centímetro cuadrado, a temperatura ambiente, durante la noche. La filtración del catalizador agotado, seguido por la remoción del solvente del producto filtrado, proporciona la manera de aislar el agente antibacteriano substituido con 4"-deoxi-4"-amino deseado de las Fórmulas IV, V ó VI. Si se emplea metanol como el solvente de reducción, ocurrirá la solvolólisis del grupo 2'-alcanóilo. Para evitar la remoción de este residuo, el isopropanol es el solvente preferido.

La segunda vía que es la preferidas de las cetonas (X = O) de las Fórmulas I, II y III para las aminas primarias de las Fórmulas IV, V y VI consiste de la condensación de las cetonas con la sal de amonio de un ácido alcanóico inferior y la reducción subsecuente de la imina generada in situ. Además de las sales de amonio del ácido alcanóico inferior funcionales, pueden también emplearse otras sales de amonio tales como aquellas de los ácidos inorgánicos.

En la práctica, una solución de la cetona I, II ó III (X = O) en un alcohol inferior, tal como metanol, se trata con una sal de amonio de un ácido alcanóico, tal como ácido acético y la mezcla de reacción enfriada se trata con el agente reductor, el cianoborohidruro de sodio. La reacción se deja continuar a temperatura ambiente durante varias horas y se hidroliza subsecuentemente y el producto se aísla.

Aún cuando se necesita un mol del alcanóato de amo-

nio por mol de cetina, es ventajoso añadir un exceso, a fin de asegurar una formación rápida de la imina. Puede emplearse un exceso de tanto así como diez veces, asimismo, sin afectar la calidad del producto final.

En relación con la cantidad del agente reductor que debe emplearse por mol de la cetona, se prefiere que se usen aproximadamente dos moles del cianoborohidruro de sodio por mol de cetona.

El período de tiempo de la reacción para la reducción varía de dos a tres horas, a temperaturas ambiente.

Como se ha mencionado anteriormente, el solvente preferido es el metanol, mientras que el alcanato de amonio preferido es el acetato de amonio. Puede también usarse isopropanol como un solvente, y es especialmente deseable cuando debe evitarse la solvólisis del grupo 2'-alcanóilo.

Al aislar los derivados de 4^o-deoxi-4^o-amino-oleanomicina deseados de cualesquiera de los subproductos no básicos o del material de partida, se aprovecha la ventaja de la naturaleza básica del producto final. Correspondientemente, se extrae una solución acuosa del producto a través de una escala de pH que aumenta gradualmente, de manera tal que los materiales neutrales o no básicos se extraen a un valor de pH menor y el producto está a un pH de aproximadamente 9. Los solventes de extracción, ya sean el acetato de etilo o el éter de dietilo, se retrolavan con salmuera y agua, se se-

ca sobre sulfato de sodio y se obtiene mediante la remoción del solvente.

La purificación adicional, si es necesaria, se puede efectuar mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, de conformidad con los procedimientos ya conocidos.

La aminación reductora, anteriormente mencionada, se puede llevar a cabo con otras condiciones reductoras, además del uso del cianoborohidruro de sodio. Se pueden emplear ciertos catalizadores de metal noble, tales como paladio sobre carbono, con hidrógeno y un alcanato de amonio a fin de proporcionar una manera efectiva para la conversión de los compuestos de las Fórmulas I, II y III ($X = O$) en aquellos de las Fórmulas IV, V y VI, respectivamente.

Experimentalmente, una solución de la cetona apropiada en un alcohol inferior, tal como metanol o isopropanol, se trata con un alcanato de amonio, tal como acetato de amonio, y paladio sobre carbono al 10 por ciento, y la suspensión resultante se agita en una atmósfera de hidrógeno a temperaturas de aproximadamente 25° a 50° C. hasta que se haya absorbido la cantidad teórica de hidrógeno.

Con relación a la dosificación de los reactivos, se prefiere que se emplee un exceso de diez veces del alcanato de amonio para asegurar que la reacción se complete dentro de un período de tiempo razonable. La cantidad del catalizador puede variar del 10 por ciento al 50 por ciento, sobre una ba-

se en peso, de la cetona de partida. La presión inicial del hidrógeno no es crítica, y se prefiere una presión de una atmósfera hasta 35.150 kilogramos por centímetro cuadrado, a fin de acortar el tiempo de la reacción. Empleando los parámetros anteriormente mencionados, el tiempo de reacción variará entre dos a seis horas.

Al concluirse la reacción de aminación reductora, el catalizador agotado se filtra y el material filtrado se concentra hasta sequedad. La purificación del producto se lleva a cabo mediante el procedimiento anteriormente mencionado, en donde se usa el cianoborohidruro de sodio como el agente reductor.

La síntesis de los compuestos antibacterianos de la Fórmula IV, en donde R_2 es hidrógeno y R_3 es alquilo de uno a seis átomos de carbono, se logra convenientemente a partir de la cetina I ($X = O$) y la amina apropiada, R_3NH_2 , usando el cianoborohidruro de sodio, como el agente reductor. A fin de mantener el pH a un valor entre aproximadamente 6 y 7, se emplea una cantidad molar de un ácido alcanóico, tal como el ácido acético, igual a aquella de la amina. Alternativamente, pueden emplearse también una cantidad correspondiente de gas de cloruro de hidrógeno en vez del ácido alcanóico.

La relación de los reactivos, la temperatura y el tiempo de la reacción y la manera de llevar a cabo la reacción de aminación reductora, son iguales que los parámetros co-

respondientes para la reacción que conduce a aquellos compuestos en donde R_2 y R_3 son cada uno un hidrógeno y cianoborohidruro de sodio, que se emplea como el agente reductor.

Los compuestos antibacterianos IV, en donde R_2 y R_3 son cada uno metilo, se preparan mediante alquilación reductora de la 4ⁿ-deoxi-4ⁿ-amino-oleandomicina IV, en donde R_2 y R_3 son cada uno hidrógeno, usando formaldehído, hidrógeno y paladio sobre carbono al 10 por ciento.

La relación de los reactivos, la temperatura de la reacción, el solvente, la presión, el tiempo y el tratamiento son iguales que aquellos parámetros para la reacción que conduce a IV, en donde R_2 y R_3 son cada uno hidrógeno y gas de hidrógeno y paladio al 10 por ciento, que se emplean como el agente reductor.

Como se ha mencionado anteriormente, la solvólisis del residuo de 2'-alcanoilo puede llevarse a cabo permitiendo que ese derivado de la amina relacionado con IV, V ó VI se agite en una solución de metanol, durante la noche, a temperatura ambiente.

Se prefieren entre estos compuestos, debido a su utilidad antibacteriana: 4ⁿ-deoxi-4ⁿ-amino-oleandomicina, 11-acetil-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-amino-oleandomicina, 11,2'-diacetil-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-amino-oleandomicina, 11-acetil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-amino-oleandomicina, 11,2'-diacetil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-amino-oleandomicina, 11-ace-

til-8,8a-deoxi-8,8a-metilen-4^o-deoxi-4^o-amino-oleandomicina y 11,2'-diacetil-8,8a-deoxi-8,8a-metilen-4^o-deoxi-4^o-amino-oleandomicina.

En la utilización de la actividad quimioterapéutica de aquellos compuestos de la presente invención que forman sales, se prefiere, desde luego, usar las sales farmacéuticamente aceptables. Aún cuando la insolubilidad en agua, la alta toxicidad, o falta de naturaleza cristalina pueden hacer que algunas especies de sal específicas sean inapropiadas o menos deseables de utilizar de esta manera en una aplicación farmacéutica determinada, las sales insolubles en agua o tóxicas pueden convertirse en las bases farmacéuticamente aceptables correspondientes, mediante descomposición de la sal como se ha descrito en lo que antecede, o alternativamente pueden convertirse en cualquier sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable deseada.

Los ejemplos de los ácidos que proporcionan aniones farmacéuticamente aceptables son los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico o sulfuroso, fosfórico, acético, láctico, cítrico, tartárico, succínico, málico, glucónico y aspártico.

La estereoquímica de los materiales de partida que conducen a los agentes antibacterianos de la presente invención es aquella del material natural. La oxidación del grupo 4^o-hidroxilo en una cetona y la conversión subsecuente de la

cetona en las 4^ª-aminas, presenta una oportunidad para que la estereoquímica del 4^ª-sustituyente cambie de aquella del producto natural. Correspondientemente, cuando los compuestos I, II y III (X = O) se convierten en aminas mediante uno de los procedimientos descritos en lo que antecede, es posible que se formen dos aminas epiméricas. Experimentalmente, se observará que ambas aminas epiméricas están presentes en el producto final en relaciones que varían, dependiendo de la selección del método sintético. Si el producto aislado consiste predominantemente de uno de los epímeros, el citado epímero puede purificarse mediante recristalización repetida a partir de un solvente apropiado hasta una temperatura de fusión constante. El otro epímero, aquel presente en cantidades menores en el material sólido originalmente aislado, es el producto predominante en el agua madre. Puede recuperarse de la misma mediante métodos conocidos para aquellas personas expertas en el ramo, tales como por ejemplo, la evaporación del agua madre y la recristalización repetida del residuo en un producto de temperatura de fusión constante o mediante cromatografía.

Aún cuando la mezcla de epímeros puede separarse mediante métodos conocidos por las personas expertas en el ramo, debido a razones prácticas, es ventajoso usar la mezcla tal y como se ha aislado de la reacción. Sin embargo, frecuentemente es ventajoso purificar la mezcla de epímeros mediante por

lo menos una recristalización de un solvente apropiado, sometiendo la misma a cromatografía de columna, separación por solvente y mediante trituration en un solvente apropiado. La purificación, aún cuando no necesariamente separa los epímeros, remueve los materiales extraños como los materiales de partida y los sub-productos indeseables.

La asignación estereoquímica absoluta para los epímeros no se ha completado. Ambos epímeros de un compuesto determinado, sin embargo, exhiben el mismo tipo de actividad, v. gr., como agentes antibacterianos.

Los derivados novedosos de 4^o-deoxi-4^o-amino-oleanomicina descritos en la presente exhiben, in vitro, una actividad contra una variedad de los microorganismos Gram positivos, tales como Staphylococcus aureus y Streptococcus pyogenes y contra ciertos microorganismos Gram negativos, tales como aquellos de forma esférica o elipsoidal (cocci). Su actividad se demuestra fácilmente mediante pruebas in vitro, contra varios microorganismos en un medio de infusión de cerebrocorazón mediante la aplicación tópica doble y la técnica de dilución en serie doble usual. Su actividad in vitro los hace útiles para la aplicación tópica en la forma de ungüentos, cremas y productos semejantes; para fines de esterilización, v. gr., utensilios para habitaciones de enfermos; como agentes antimicrobianos industriales, por ejemplo, en el tratamiento del agua, control de cieno, para la conservación de la pintura, la madera.

Para uso in vitro, v. gr., para aplicación tópica, frecuentemente será conveniente resolver el producto seleccionado con un portador farmacéuticamente aceptable, tal como

aceite vegetal o mineral o una crema emoliente. De manera semejante, pueden disolverse o dispersarse en portadores líquidos o solventes, tales como agua, alcohol, glicoles o mezclas de los mismos u otros medios inertes farmacéuticamente aceptables; es decir, medios que no tengan un efecto perjudicial en el ingrediente activo. Para estos objetos, generalmente será aceptable emplear concentraciones de los ingredientes activos de aproximadamente 0.01 por ciento a aproximadamente 10 por ciento en peso, basados en la composición total.

Además, muchos de los compuestos de esta invención son activos contra microorganismos Grampositivos y ciertos microorganismos Gramnegativos in vivo, tales como Pasteurella multocida y Neisseria sicca a través de vías orales y/o parenterales en animales, incluyendo el hombre. Su actividad in vivo es más limitada con respecto a los organismos susceptibles y se determina mediante el procedimiento usual que consiste de ratones de peso esencialmente uniforme con el organismo de prueba y tratando subsecuentemente los mismos oralmente o subcutáneamente con el compuesto de prueba. En la práctica, los ratones, v. gr., 10, se proporcionan de una inoculación intraperitoneal de cultivos apropiadamente diluidos que contienen de aproximadamente 1 a 10 veces de la DL₁₀₀ (la concentración más baja del organismo que se requiere para

producir 100 por ciento de muertes). Las pruebas de control se llevan a cabo simultáneamente, en donde los ratones reciben un inóculo de menores diluciones como una comprobación en la variación posible en la virulencia del organismo de prueba. El compuesto de prueba se administra 0.5 horas después de la inoculación y se repite a las 4, 24 y 49 horas después. Los ratones sobrevivientes se mantienen durante cuatro días después del último tratamiento y se anota el número de los sobrevivientes.

Cuando se usan in vivo, estos compuestos novedosos pueden administrarse oral o parenteralmente, v. gr., mediante inyección subcutánea o intramuscular, a una dosificación de aproximadamente 1 miligramos por kilogramo hasta aproximadamente 200 miligramos por kilogramo del peso del cuerpo, por día. La escala de dosificación preferida es de aproximadamente 5 miligramos por kilogramo hasta aproximadamente 100 miligramos por kilogramo del peso del cuerpo por día, y la escala especialmente preferida es de aproximadamente 5 miligramos por kilogramo hasta aproximadamente 50 miligramos por kilogramo del peso del cuerpo por día. Los vehículos apropiados para inyección parenteral pueden ser acuosos tales como agua, salina isotónica, dextrosa isotónica, solución de Ringers o no acuosos, tales como aceites grasos de origen vegetal (aceite de semilla de algodón, de cacahuate, de maíz, de

ajonjolí), dimetilsulfóxido y otros vehículos no acuosos que no interfirirán con la eficiencia terapéutica de la preparación y que no son tóxicos en el volumen o proporción usado (glicerol, propilenglicol, sorbitol). Además, las composiciones apropiadas para la preparación extemporánea de las soluciones antes de la administración, pueden elaborarse ventajosamente. Estas composiciones pueden incluir diluyentes líquidos, por ejemplo, propilenglicol, carbato de dietilo, glicerol, sorbitol, etc.; agentes estabilizadores, hialuronidasa, anestésicos locales y sales inorgánicas para proporcionar propiedades farmacológicas deseables. Estos compuestos pueden combinarse, asimismo, con varios portadores inertes farmacéuticamente aceptables, incluyendo diluyentes sólidos, vehículos acuosos, solventes orgánicos no tóxicos en la forma de cápsulas, pastillas, comprimidos, trociscos, mezclas secas, suspensiones, soluciones, elixires y soluciones o suspensiones parenterales. Por lo general, los compuestos se usan en varias formas de dosificación a niveles de concentración que varían desde aproximadamente 0.5 por ciento hasta aproximadamente 90 por ciento en peso de la composición total.

Se proporcionan los siguientes ejemplos con el fin de ilustración y no deben interpretarse como limitaciones de esta invención, siendo posibles muchas variaciones de los mis-

mos sin desviarse del espíritu o alcance de la misma.

EJEMPLO 1

2'-Acetil-4^a-deoxi-4^a-oxo-oleandomicina

Se añade dimetilsulfuro (0.337 mililitros) a una solución turbia de 467 miligramos de N-clorosuccinimida en 20 mililitros de tolueno y 6 mililitros de benceno, enfriada a temperatura de -5° C. y mantenida bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitarse a temperatura de 0° C. durante 20 minutos, la mezcla se enfría a temperatura de -25° C. y se añaden 1.46 gramos de 2'-acetiloleandomicina y 15 mililitros de tolueno. La agitación se continúa durante 2 horas a temperatura de -20° C. seguido por la adición de 0.46 mililitros de trietilamina. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura de -20° C. durante 5 minutos adicionales y luego se deja calentar hasta temperatura de 0° C. La mezcla se vacía, con agitación, en 50 mililitros de agua y 50 mililitros de acetato de etilo. El pH de la mezcla acuosa se ajusta hasta 9.5 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio. La capa orgánica se separa subsecuentemente, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío hasta formar una espuma de color blanco (1.5 gramos). La tri

turación con éter de dietilo proporciona 864 mg de producto crudo, que al recristalizarse dos veces de cloruro de metileno y éter de dietilo proporciona 212 miligramos del producto puro, de temperatura de fusión de 183° a 195.5° C.

Análisis Calculado para $C_{37}H_{61}O_{13}N$: C, 61.1; H, 8.5;

N, 1.9.

Encontrado : C, 60.9; H, 8.4;

N, 1.9.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (δ , $CDCl_3$):

5.60 (1H)m, 3.50 (3H)s, 2.73 (2H)m, 2.23 (6H)s y

2.05 (3H)s.

Empleando el procedimiento anterior y comenzando con 2'-propioniloleandomicina, se obtiene la 2'-propionil-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina.

EJEMPLO 2

4"-Deoxi-4"-oxo-oleandomicina

Una solución de 1.0 gramo de 2'-acetil-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina en 20 mililitros de metanol se agita a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentra al vacío para proporcionar el producto deseado, como una espuma de color blanco, en cantidad de 937 miligramos.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (δ , $CDCl_3$):

5.60 (1H)m, 3.50 (3H)s, 2.85 (2H)m y 2.26 (6H)s.

EJEMPLO 3

11,2'-Diacetil-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina

A. Vía Acetilación

A 4.0 mililitros de anhídrido acético bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriado a temperatura de 0° C. en un baño de hielo, se añaden 727 miligramos de 2'-acetil-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina. Después de 5 minutos, se añaden .158 mililitros de piridina y la suspensión turbia se agita durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se enfría rápidamente en agua colocándose en capas con acetato de etilo y el pH se ajusta a 7.2 mediante la adición de bicarbonato de sodio sólido y luego hasta 9.5, usando una solución de hidróxido de sodio de concentración 1N. La capa orgánica se separa, se lava sucesivamente con agua y una solución de salmuera saturada y se seca sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente bajo presión reducida proporciona 588 miligramos del producto desecado.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (δ , CDCl₃):

3.48 (3H)s, 2.63 (2H)m, 2.26 (3H)s y 2.06 (6H)s.

Repetiendo este procedimiento y empleando la 2'-

alcanofil-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina y el reactivo de acilación, se sintetizan los siguientes compuestos: 11-acetil-2'-propionil-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina, 11-propionil-2'-acetil-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina y 11,2'-dipropionil-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina.

B. Vía Oxidación.

A 4.5 gramos de N-clorosuccinimida, 50 mililitros de benceno y 150 mililitros de tolueno en un matraz seco equipado con agitador magnético y entrada de nitrógeno y enfriado a temperatura de -5° C., se añaden 3.36 mililitros de dimetil sulfuro. Después de agitarse a temperatura de 0° C. durante 20 minutos, el contenido se enfría a temperatura de -25° C. y se trata con 5.0 gramos de 11,2'-diacetil-oleandomicina en 100 mililitros de tolueno. En enfriamiento y la agitación se continúan durante 2 horas seguido por la adición de 4.75 mililitros de trietilamina. La mezcla de reacción se agita a temperatura de 0° C. durante 15 minutos, y subsecuentemente se vacía en 500 mililitros de agua. El pH se ajusta hasta 9.5 con hidróxido de sodio acuoso de concentración: 1M y la capa orgánica se separa, se lava con agua y una solución de salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente al vacío proporciona 4.9 gramos del producto deseado, idéntico a aquel preparado en el Ejemplo 3A, como una espuma.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (δ , CDCl_3):

3.43 (3H)s, 2.61 (2H)m, 2.23 (6H)s y 2.03 (6H)s.

EJEMPLO 4

11-Acetil-4''-deoxi-4''-oxo-oleandomicina

Una solución de 4.0 gramos de 11,2'-diacetil-4''-deoxi-4''-oxo-oleandomicina en 75 mililitros de metanol se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacciones se concentra bajo presión reducida para proporcionar el producto como una espuma. Una solución de éter de dietilo del residuo, al tratarse con hexano, proporciona 2.6 gramos del producto, como un sólido de color blanco, de temperatura de fusión de 112° a 117° C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (δ , CDCl_3):

3.43 (3H)s, 2.60 (2H)m, 2.23 (6H)s y 2.01 (3H)s.

De manera semejante, empleando 11,2'-dipropionil-4''-deoxi-4''-oxo-oleandomicina ó 11-propionil-2'-acetil-4''-deoxi-4''-oxo-oleandomicina en el procedimiento anterior, se prepara la 11-propionil-4''-deoxi-4''-oxo-oleandomicina.

EJEMPLO 5

11,2'-Diacetil-4''-deoxi-4''-oxo-oleandomicina

Una mezcla de reacción que consiste de 1.0 gramo de 11,2'-diacetil-oleandomicina, 7.09 mililitros de dimetil-sulfóxido y 9.44 mililitros de anhídrido acético, se agita a temperatura ambiente durante 4 días. La solución de color amarillo resultante se añade a agua con una capa de benceno. El pH se ajusta subsecuentemente con hidróxido de sodio acuoso de concentración 1N hasta 9.5 y la capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío hasta sequedad. La espuma aceitosa color amarillo (1.14 gramos) se cromatografía sobre 20 gramos de gel de sílice usando cloroformo-acetona/9:1 como el eluato. La remoción del solvente de las fracciones proporciona 800 miligramos del producto deseado y 110 miligramos de un sub-producto.

De una manera semejante, cuando se emplea 11-acetil-2'-propioniloleandomicina; 11,2'-dipropioniloleandomicina ó 11-propionil-2'-acetiloleandomicina como el material de partida en el procedimiento de oxidación anteriormente citado, se obtienen, respectivamente, 11-acetil-2'-propionil-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina; 11,2'-dipropionil-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina y 11-propionil-2'-acetil-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina.

EJEMPLO 6

2'-Acetil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina

A un matraz seco equipado con un agitador magnético y entrada de nitrógeno que contiene 11.6 gramos de N-clorosuccinimida, 750 mililitros de tolueno y 250 mililitros de benceno y enfriado a temperatura de -5° C., se añaden 6 mililitros de dimetilsulfuro y la solución resultante se agita durante 20 minutos. La temperatura se disminuye adicionalmente hasta -20° C. y se añaden 25 gramos de 2'-acetil-3,8a-dihidro-oleandomicina en 500 mililitros de tolueno. Después de agitarse durante 2 horas a temperatura de -20° C. se añaden 11.4 mililitros de trietilamina y la mezcla de reacción se deja calentar gradualmente hasta temperatura de 0° C. Luego se vacía en 1500 mililitros de agua y el pH se ajusta hasta un valor de 9.5 con una solución de hidróxido de sodio de concentración 1M. La capa orgánica se separa, se lava sucesivamente con agua (3 veces) y una solución de salmuera saturada (1 vez) y se seca sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente bajo presión reducida proporciona una espuma, que al recrystalizarse de éter de dietilo proporciona 13 gramos del producto puro, de temperatura de fusión de 197° a 199° C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (δ , $CDCl_3$):

5.11 (1H)m, 3.51 (3H)s, 2.25 (6H)s y 2.03 (3H)s.

EJEMPLO 7

8,8a-Deoxi-8,8a-dihidro-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina

Una suspensión de 2.0 gramos de 2(-acetil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina en 100 mililitros de metanol se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para proporcionar 1.8 gramos del producto deseado, como una espuma de color blanco.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (δ , CDCl₃):

5.30 (1H)m, 3.51 (3H)s y 2.26 (6H)s.

EJEMPLO 8

11,2(-Diacetil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina

A una suspensión de 13.0 gramos de 2(-acetil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina en 65.0 mililitros de anhídrido acético enfriado en un baño de hielo se añaden 2.8 mililitros de piridina. El baño se remueve y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, durante la noche. La solución resultante se añade subsecuentemente a 500 mililitros de agua y 300 mililitros de acetato de etilo. El pH se ajusta a un valor de 7.0 con bicarbonato de sodio sólido y luego a un valor de 9.5 con hidróxido de sodio

acuoso de concentración 4N. La capa orgánica se separa, se lava con agua (2 veces) y una solución de salmuera (una vez) y se seca sobre sulfato de sodio. La reacción del solvente al vacío proporciona el producto crudo como una espuma.

Puesto que la cromatografía efectuada en la muestra cruda sugiere que no se ha completado la reacción, la espuma cruda se recombina con 28 mililitros de piridina y 79 mililitros de anhídrido acético y se agita, a temperatura ambiente, durante 72 horas. La mezcla de reacción se trata como se ha mencionado anteriormente, para proporcionar 12.4 gramos del producto deseado.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (δ , CDCl_3):

3.51 (3H)s, 2.26 (6H)s y 2.10 (6H)s.

EJEMPLO 9

11-Propionil-2'-acetil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina

Se repite el procedimiento del Ejemplo 8 a partir de 6.5 gramos de 2'-acetil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina, 40 mililitros de anhídrido propiónico y 14 mililitros de piridina. Después de un período de tiempo de reacción de 72 horas, la mezcla se trata como se ha indicado en el Ejemplo 8 para proporcionar el producto deseado.

EJEMPLO 10

11-Acetil-3,8a-deoxi-3,8a-dihidro-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomi-
cina

Una solución de 11.5 gramos de 11,2'-diacetil-3,8a-deoxi-3,8a-dihidro-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina en 100 mililitros de metanol se agita durante la noche a temperatura ambiente. La concentración de la mezcla de reacción hasta sequedad bajo presión reducida proporciona 10.6 gramos del producto crudo como una espuma. El material crudo se disuelve en cloroformo y se coloca en una columna de gel de sílice. Después de que han pasado a través de la columna 3 litros de cloroformo, el producto se eluye con cloroformo/metanol (19:1). Se toman ochocientas fracciones en el colector de fracciones automático. Las fracciones 50 a 56, 57 a 62 y 70 a 80 se combinan y se concentran al vacío hasta sequedad, para proporcionar 2.9 gramos del producto puro.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (δ , CDCl₃):

3.55 (3H)s, 2.31 (6H)s y 2.05 (3H)s.

EJEMPLO 11

11-Propionil-3,8a-deoxi-3,8a-dihidro-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-olean-
domicina

A partir de 11-propionil-2'-acetil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina del Ejemplo 9, y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10, se prepara el compuesto deseado.

EJEMPLO 12

2'-Acetil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-oleandomicina

A una solución de 5.0 gramos de 8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-oleandomicina en 15 mililitros de benceno; se añaden .73 mililitros de anhídrido acético y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La solución se añade a 100 mililitros de agua y el pH se ajusta a un valor de 7.5 con bicarbonato de sodio sólido y luego a un valor de 9.5 con hidróxido de sodio acuoso de concentración 1N. Después de agitarse durante 10 minutos, la capa orgánica se separa, se lava sucesivamente con agua (2 veces) y una solución de salmuera saturada (una vez) y luego se seca sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente bajo presión reducida proporciona 4.9 gramos del producto deseado, de temperatura de fusión de 202° a 204° C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (δ , CDCl_3):

5.04 (1H)m, 3.40 (3H)s, 2.25 (6H)s y 2.05 (3H)s.

De manera semejante, reemplazando el anhídrido acético por una cantidad desde luego equivalente de anhídrido propiónico, se prepara la 2'-propionil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-oleanomicina.

EJEMPLO 13

2'-Propionil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4"-deoxi-4"-oxo-oleanomicina

A una solución de 375 mililitros de tolueno y 125 mililitros de benceno se añaden 5.8 gramos de N-clorosuccinimida y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfría a temperatura de -5° C. y se añaden 3.0 mililitros de dimetilsulfuro y la agitación se continúa durante 20 minutos adicionales. La temperatura se disminuye hasta -20° C. seguido por la adición de 12.8 gramos de 2'-propionil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-oleanomicina en 250 mililitros de tolueno. Después de dos horas, se añaden 5.7 mililitros de dietilamina y el baño de enfriamiento se remueve. Cuando la temperatura de reacción llega a 0° C., la mezcla se enfría rápidamente en 750 mililitros de agua. El pH se ajusta a un valor de 9.5 con una solución de hidróxido de sodio de concentración 1N y la capa orgánica se separa. Después de lavarse con agua (3 veces) y una solución

de salmuera saturada, la capa orgánica se seca y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el producto deseado.

EJEMPLO 14

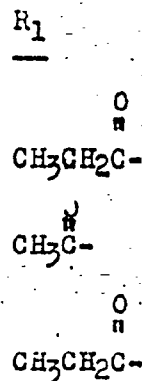
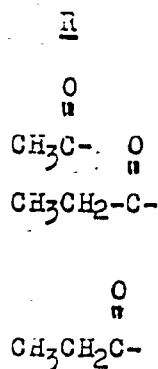
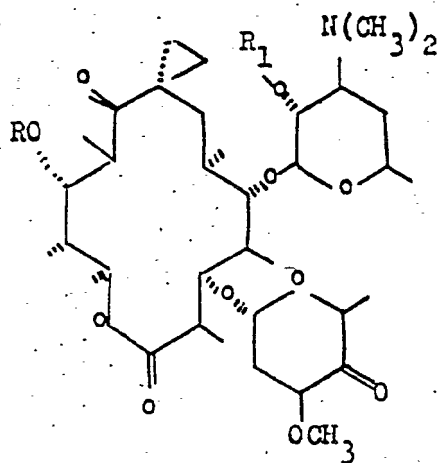
11,2'-Diacetil-3,8a-deoxi-8,8a-metilen-4"-deoxi-4"-oxo-
oleandomicina

A una solución rubia de 434 miligramos de N-cloro-succinimida en 15 mililitros de tolueno y 5 mililitros de benceno enfriada a temperatura de -5° C., se añaden .327 mililitros de dimetilsulfuro. Después de agitarse durante 20 minutos a temperatura de 0° C., la mezcla de reacción se enfría a temperatura de -25° C. y se añaden 500 miligramos de 11,2'-diacetil-3,8a-deoxi-8,8a-metilen-oleandomicina y 10 mililitros de tolueno. La agitación se continua durante dos horas, a temperatura de -20° C. seguido por la adición de .46 mililitros de trietilamina y 1 mililitro de tolueno. El baño de enfriamiento luego se vacía en 50 mililitros de agua y 50 mililitros de acetato de etilo. El pH se ajusta cuidadosamente hasta un valor de 9.5 y la capa orgánica se separa, se seca y se concentra hasta sequedad. De esta manera, se obtienen 520 miligramos de un producto ligeramente húmedo deseado, como una espuma de color blanco.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (δ , CDCl_3):
3.50 (3H)s, 2.50 (6H)s, 2.06 (6H)s y 0.58 (4H)m.

EJEMPLO 15

A partir de la 8,8a-deoxi-8,8a-metilen-oleandomicina
propilado y empleando el procedimiento del Ejemplo 14, se pre-
paran los siguientes derivados de 8,8a-deoxi-8,8a-metilen-4^{aa}-
deoxi-4^{aa}-oxo-oleandomicina.





EJEMPLO 16

11-Acetil-8,8a-deoxi-8,8a-metilen-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina

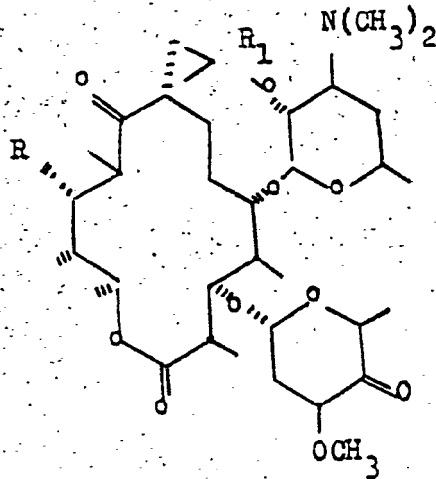
Una solución de 400 miligramos de 11,2'-diacetil-8,8a-deoxi-8,8a-metilen-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina en 10 mililitros de metanol, después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, se concentra al vacío para proporcionar 270 miligramos del producto deseado.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (δ , CDCl₃):

3.46 (3H)s, 2.26 (6H)s, 2.03 (3H)s y 0.56 (4H)m.

EJEMPLO 17

Se repite el procedimiento del Ejemplo 16 comenzando con la 2'-alcaloíl-8,8a-deoxi-8,8a-metilen-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina en 10 mililitros de metanol, para proporcionar los siguientes compuestos:



Material de Partida

<u>R</u>	<u>R₁</u>
$\text{CH}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}$	$\text{CH}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}$
H-	$\text{CH}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}$
H-	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}$

Producto

<u>R</u>	<u>R₁</u>
$\text{CH}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}$	H-
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}$	H-
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}$	H-
H-	H-
H-	H-

EJEMPLO 18

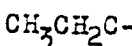
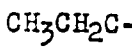
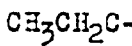
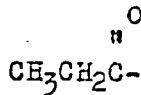
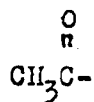
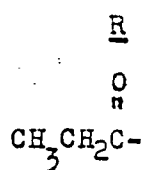
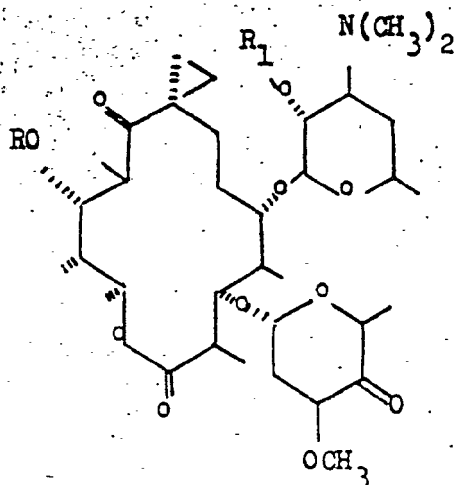
11,2'-Diacetil-8,8a-deoxi-3,8a-metilen-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-olean-

domicina

En un matraz seco equipado con una entrada de nitrógeno se introducen 18 mililitros de dicloruro de metileno y 1.97 mililitros de dimetilsulfóxido y la solución resultante se enfría a temperatura de -60° C. Se añade gradualmente anhídrido trifluoacético (3.9 mililitros) y la agitación se continúa en frío durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfría adicionalmente hasta -70° C. y se añaden por gotas 5.34 gramos de 11,2'-diacetil-8,8a-deoxi-8,8a-metilen-oleandomicina en 27 mililitros de dicloruro de metileno a un régimen tal que la temperatura no se eleva a más de -50° C. Después de que la mezcla de reacción se enfría de nuevo a -70° C., se añaden 9.69 mililitros de trietilamina y el enfriamiento se continúa durante 10 minutos. La reacción se deja calentar hasta temperatura de -10° C. y luego se vacía en 75 mililitros de agua. El pH se ajusta hasta un valor de 9.5 con una solución de hidróxido de sodio de concentración 1N y el dicloruro de metileno se separa. La capa orgánica subsecuentemente se lava con agua (2 x 30) y una solución de salmuera saturada (1 x 20) y se seca sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente al vacío proporciona 6.2 gramos del producto, que, con la excepción de una cantidad vestigial de impurezas, es idéntico al producto del ejemplo 14.

EJEMPLO 19

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 18, comenzando con la 2'-alcanoil-3,3a-deoxi-8,8a-metilen-oleandomicina requerida, para proporcionar los siguientes derivados de 4"-deoxi-4"-oxo:



R

R₁

EJEMPLO 20

Oxima de 11,2'-diacetil-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina

A una solución de 13.1 gramos de hidrocioruro de hidroxilamina en 300 mililitros de agua y 200 mililitros de metanol se añaden 50 gramos de 11,2'-diacetil-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora. La solución resultante se añade a agua y el pH se ajusta subsecuentemente hasta un valor de 7.5 con bicarbonato de sodio sólido y luego hasta un valor de 9.5 con hidróxido de sodio de concentración 1M.

El producto se extrae en acetato de etilo y los extractos secos se concentran hasta aproximadamente 170 mililitros. Se añade hexano a la solución calentada de acetato de etilo hasta la temperatura de turbidez y la solución turbia se enfría. El producto precipitado se filtra y se seca, 29.3 gramos, de temperatura de fusión de 223.5° a 225° C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (δ , CDCl₃):

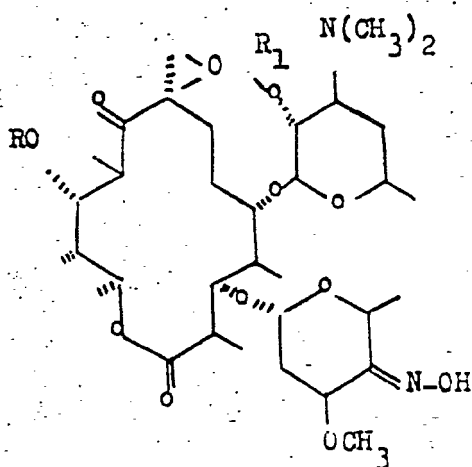
3.30 (3H)s, 2.65 (2H)m, 2.35 (6H)s. y 2.10 (3H)s.

De manera semejante, a partir de hidrocioruro de O-acetilhidroxilamina y la cetona requerida y siguiendo el procedimiento anteriormente citado, se obtienen la 2'-acetil-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina en forma de O-acetiloxima

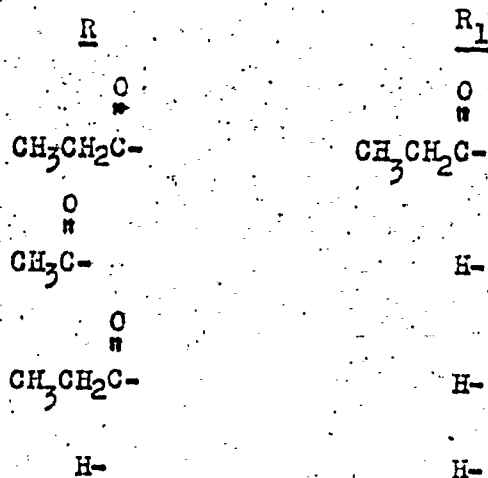
y la O-acetiloxima de 2)-propionil-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomi-
cina.

EJEMPLO 21

Se repite el procedimiento del Ejemplo 20, a partir
de la 4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina apropiada, para propor-
cionar las siguientes oximas:



<u>R</u>	<u>R₁</u>
H-	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{C}-\text{R} \end{array}$
H-	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}-$
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$



EJEMPLO 22

Oxima de 11-acetil-4''-deoxi-4''-oxo-oleandomicina

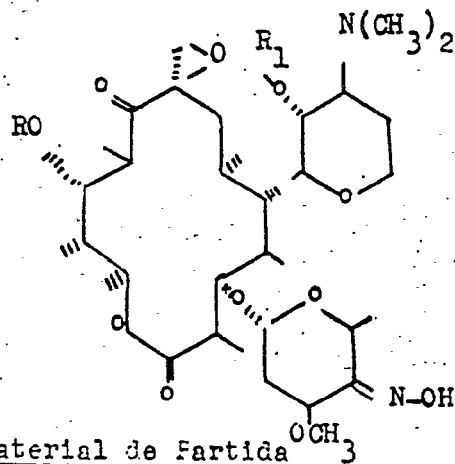
Una solución de 500 miligramos de oxima de 11,2(-
diacetil-4''-deoxi-4''-oxo-oleandomicina en 100 mililitros de
metanol, después de agitarse durante 72 horas a temperatura
ambiente, se concentra hasta sequedad bajo presión reducida.
La espuma resultante se recristaliza de acetato de etilo y
hexano, 372 miligramos, de temperatura de fusión de 135°
a 186° C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (δ , CDCl₃)

3.30 (3H)s, 2.66 (2H)m, 2.36 (6H)s y 2.10 (3H)s.

EJEMPLO 23

A partir de la oxima requerida y empleando el procedimiento del ejemplo 22, se preparan los siguientes compuestos:



Material de Partida

Producto

<u>R</u>	<u>R₁</u>	<u>R</u>	<u>R₁</u>
H-	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	H-	H-
H-	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$	H-	H-
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	H-
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$	H-
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$	H-

EJEMPLO 24

O-acetiloxima de 11,2'-Diacetil-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina

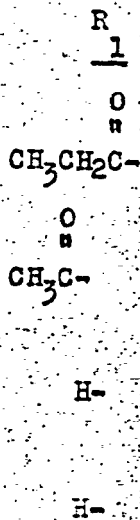
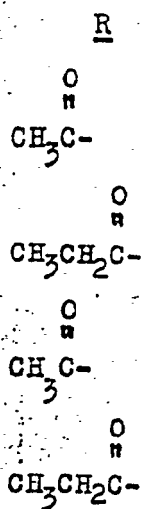
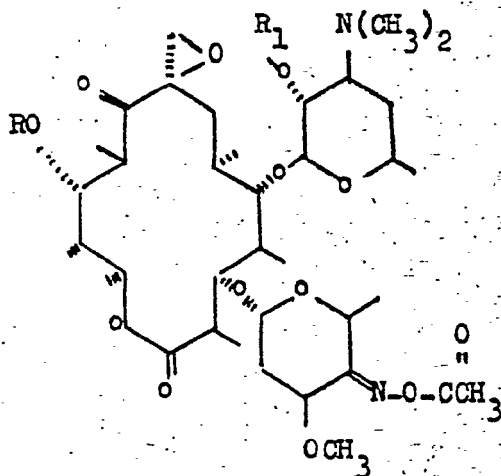
A una solución agitada turbia de 20 gramos de oxima de 11,2'-diacetil-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina en 150 mililitros de benceno se añaden 8.21 mililitros de piridina, seguido por 9.62 mililitros de anhídrido acético, y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La solución se vacía en agua y la capa orgánica después de lavarse sucesivamente con agua y una solución de salmuera saturada y de secarse, se concentra hasta sequedad. La recristalización de la espuma residual a partir de acetato de etilo y hexano proporcionó 15.4 gramos del producto puro, de temperatura de fusión de 198° a 202° C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (,CDCl₃):

3.38 (3H)s, 2.66 (2H)m, 2.33 (6H)s, 2.26 (3H)s y
2.10 (6H)s.

EJEMPLO 25

Se repitió de nuevo el procedimiento del ejemplo 24 a partir de la oxima apropiada, para proporcionar los siguientes productos:



EJEMPLO 26

O-metiloxima de 11,2'-Diacetil-4^m-deoxi-4^m-oxo-oleandomicina

A 50 mililitros de agua y 50 mililitros de metanol se añaden 1.25 gramos de hidrocloreuro de metoxiamina y 2.5

gramos de 11,2'-diacetil-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La solución se añade al agua y el pH se ajusta a un valor de 7.5 con bicarbonato de sodio sólido y luego a un valor de 9.5 con una solución acuosa de hidróxido de sodio. El producto se extrae en acetato de etilo y el extracto se seca sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente al vacío proporciona 2.4 gramos del producto deseado como una espuma de color blanco.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear ($CDCl_3$):

3.88 (3H)s, 3.26 (3H)s, 2.56 (2H)m, 2.30 (6H)s y
2.06 (6H)s.

EJEMPLO 27

Empleando el procedimiento del Ejemplo 26 y comenzando con hidrocloreuro de metoxiamina y la 4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina requerida, se preparan los siguientes compuestos: O-metiloxima de 2'-acetil-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina, O-metiloxima de 11-acetil-2'-propionil-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina, O-metiloxima de 11-propionil-2'-acetil-4ⁿ-oxo-oleandomicina, O-metiloxima de 11-acetil-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina y O-metiloxima de 11-propionil-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina.

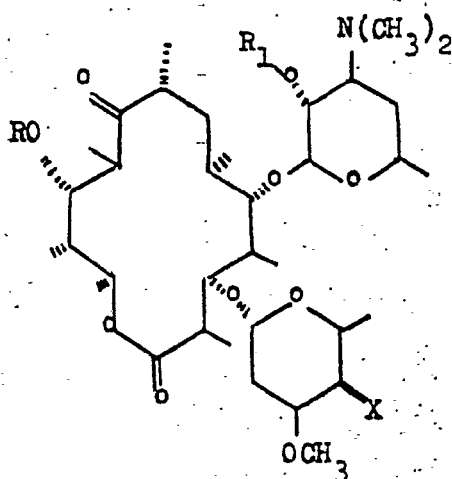
EJEMPLO 28

Oxima de 11,2'-Diacetil-3,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4"-deoxi-4"-
oxo-oleandomicina

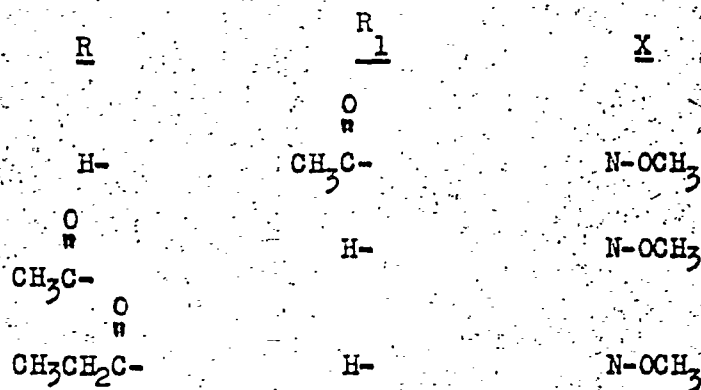
Una solución de 49.0 gramos de 11,2'-diacetil-3,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina y 13.1 gramos de hidrocloreuro de hidroxilamina en 300 mililitros de agua y 300 mililitros de metanol se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La solución resultante se añade a 250 mililitros de agua y el pH se ajusta a un valor de 7.5 y 9.5 con bicarbonato de sodio sólido y una solución de hidróxido de sodio de concentración 1N, respectivamente. El producto se extrae con acetato de etilo, que luego se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad. La recristalización del residuo a partir de acetato de etilo y hexano proporciona el producto deseado.

EJEMPLO 29

Empleando el procedimiento del ejemplo 28 y a partir de la 4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina apropiada y los derivados de hidroxilamina requeridos, se preparan los siguientes compuestos:



<u>R</u>	<u>R₁</u>	<u>X</u>
H-	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	N-OH
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	N-OH
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	H-	N-OH
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$	H-	N-OH
H-	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$	N-OH
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	N-OCH ₃
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	N-OCH ₃



EJEMPLO 30

O-acetiloxima de 11,2'-Diacetil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4''-deoxi-4''-oxo-oleandomicina

A una solución de 9.9 gramos de oxima de 11,2'-diacetil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4''-deoxi-4''-oxo-oleandomicina y 4.1 mililitros de piridina en 125 mililitros de benceno se añaden 4.31 mililitros de anhídrido acético y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vacía en agua y el pH se ajusta a un valor de 7.5 y 9.5 con bicarbonato de sodio sólido y con hidróxido de sodio de concentración 1N, respectivamente. La capa de benceno se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra para proporcionar el producto deseado como una espuma de color blanco.

EJEMPLO 31

Se repite el procedimiento del ejemplo 30, a partir de la oxima apropiada, para proporcionar los siguientes compuestos: O-acetiloxima de 2'-acetil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina, O-acetiloxima de 11-propionil-2'-acetil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina, O-acetiloxima de 11-propionil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina, O-acetiloxima de 2'-propionil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina y O-acetiloxima de 11-acetil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina.

EJEMPLO 32

Oxima de 11-propionil-8a,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina

Una solución de 500 miligramos de oxima de 11-propionil-2'-acetil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina en 100 mililitros de metanol se agita a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentra hasta sequedad y la espuma residual se purifica mediante recristalización a partir de acetato de etilo y hexano.

De manera semejante se prepara la oxima de 8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina a partir de oxima de 2'-acetil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-

oleandomicina.

EJEMPLO 33

O-metiloxima de 11,2'-Diacetil-8,8a-deoxi-8,8a-metilen-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina

Una solución de 90 miligramos de 11,2'-diacetil-8,8a-deoxi-8,8a-metilen-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina y 45 miligramos de hidrocloreuro de metoxiamina en 2 mililitros de agua y 2 mililitros de metanol se agita a temperatura ambiente durante la noche. La solución se vacía en agua y el pH se ajusta hasta un valor de 7.5 y 9.5 con bicarbonato de sodio sólido e hidróxido de sodio de concentración 1N, respectivamente. El producto se extrae con acetato de etilo y la capa orgánica se seca subsecuentemente y se concentra para proporcionar 89.2 miligramos del producto deseado.

Espectro de resonancia Magnética Nuclear (δ , $CDCl_3$):

5.56 (3H)s, 3.33 (1.5H)s, 3.26 (1.5H)s, 2.28 (6H)s, 2.06 (6H)s y 0.56 (4H)m.

EJEMPLO 34

Oxima de 11,2'-Diacetil-8,8a-deoxi-8,8a-metilen-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina

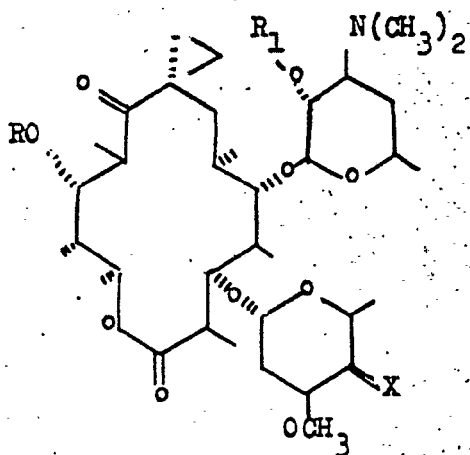
Se repite el procedimiento del "ejemplo 33" empleando 10.0 gramos de 11,2'-diacetil-8,8a-deoxi-8,8a-metilen-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina, 3.4 gramos de hidrocloreuro de hidroxilamina, 50 mililitros de metanol y 50 mililitros de agua para proporcionar, después del tratamiento, 9.2 gramos del producto deseado que puede purificarse adicionalmente mediante recristalización de acetato de etilo, de temperatura de fusión de 177° a 183° C.

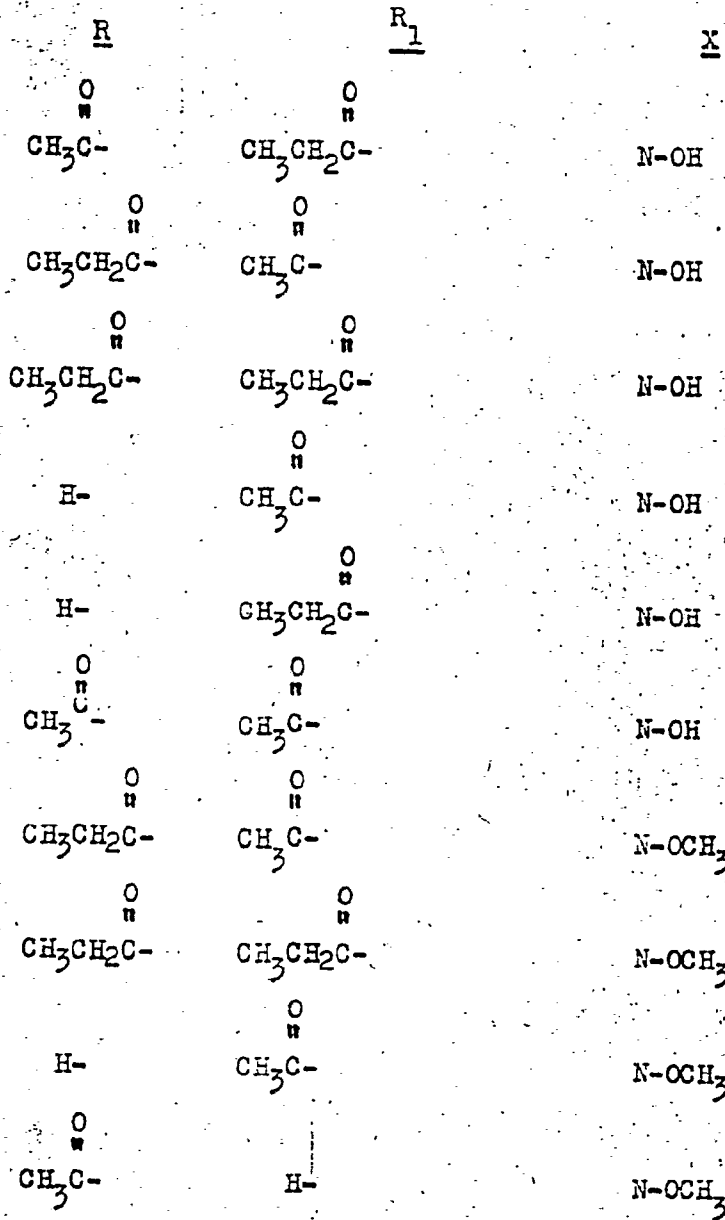
Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (CDCl_3):

3.35 (1.9H)s, 3.25 (1.5H)s, 2.33 (6H)s, 2.06 (6H)s y 0.53 (4H)m.

EJEMPLO 35

Empleando el procedimiento del Ejemplo 33 y a partir del hidrocloreuro de hidroxilamina requerido y la 8,8a-deoxi-3,8a-metilen-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina, se sintetizan los siguientes compuestos:





EJEMPLO 36

O-acetiloxima de 11,2'-Diacetil-1-β,2a-deoxi-8,8a-metilen-4''-

deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina

A una suspensión de 1.0 gramo de oxima de 11,2'-diacetil-3,8a-deoxi-3,8a-metilen-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina en 10 mililitros de benceno se añaden .18 mililitros de piridina seguido por .24 mililitros de anhídrido acético. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, se agregan .09 mililitros adicionales de piridina y .12 mililitros de anhídrido acético y la agitación se continúa durante la noche. La mezcla de reacción se vacía en agua y el pH se ajusta a un valor de 7.5 a 9.5 mediante la adición de bicarbonato de sodio sólido y de hidróxido de sodio de concentración 1N, respectivamente. La capa de benceno se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío hasta sequedad para proporcionar 890 miligramos del producto deseado.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (δ , CDCl₃):

3.31 (1.5H)s, 3.25 (1.5H)s, 2.25 (6H)s, 2.16 (3H)s, 2.01 (6H)s y 0.55 (4H)m.

De manera semejante las oximas del ejemplo 35 se convierten en sus derivados de O-acetilo.

EJEMPLO 37

11, Acetil-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-amino-oleandomicina

A una suspensión de 10 gramos de palacio sobre carbono al 10 por ciento en 100 mililitros de metanol se añaden 21.2 gramos de acetato de amonio y la suspensión espesa resultante se trata con una solución de 20 gramos de 11-acetil-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina en 100 mililitros del mismo solvente. La suspensión se agita a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno a una presión inicial de 3.515 kilogramos por centímetro cuadrado. Después de 1.5 horas, el catalizador se filtra y el material filtrado se añade con agitación a una mezcla de 1200 mililitros de agua y 500 mililitros de cloroformo. El pH se ajusta de 6.4 a 4.5 comúnmente y la capa orgánica se separa. La capa acuosa, después de una extracción adicional con 500 mililitros de cloroformo, se trata con 500 mililitros de acetato de etilo y el pH se ajusta a un valor de 9.5 con hidróxido de sodio de concentración 1N. La capa de acetato de etilo se separa y la capa acuosa se extrae de nuevo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta formar una espuma de color amarillo (13.6 gramos) que después de cristalización de éter de diisopropilo, proporciona 6.85 gramos del producto purificado, de temperatura de fusión de 157.7° a 160° C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (δ , CDCl_3):

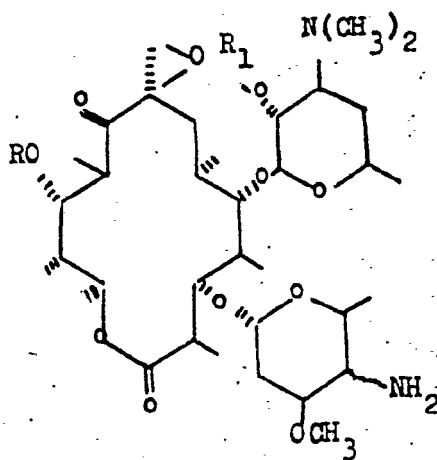
3.41 (3H)s, 2.70 (2H)m, 2.36 (6H)s y 2.10 (3H)s.

El otro epímero, que existe en la espuma cruda hasta el grado del 20 al 25 por ciento, se obtiene mediante con-

centración gradual y filtración del agua madre.

EJEMPLO 38

Empleando el procedimiento del Ejemplo 37 y a partir de la 4^a-deoxi-4^a-oxo-oleandomicina apropiada, se preparan las siguientes aminas:



<u>R</u>	<u>R₁</u>	<u>τMN (δ, CDCl₃)</u>
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	3.43 (3H)s, 2.70 (2H)m, 2.30 (6H)s y 2.10 (6H)s.
H-	H-	5.60 (1H)m, 3.36 (3H)s, 2.83 (2H)m y 2.30 (6H)s.
H-	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	5.80 (1H)m, 3.43 (3H)s, 2.80 (2H)m, 2.30 (6H)s y 2.10 (3H)s.

EJEMPLO 39

Se repite de nuevo el procedimiento del ejemplo 37 a partir de la 4^o-deoxi-4^o-oxo-oleandomicina requerida y usando isopropanol como el solvente para proporcionar los siguientes compuestos o productos: 2'-propionil-4^o-deoxi-4^o-amino-oleandomicina, 11-acetil-2'-propionil-4^o-deoxi-4^o-amino-oleandomicina, 11-propionil-2'-acetil-4^o-deoxi-4^o-amino-oleandomicina y 11,2'-dipropionil-4^o-deoxi-4^o-oxo-oleandomicina.

EJEMPLO 40

11-Acetil-4^o-deoxi-4^o-amino-oleandomicina

A una suspensión agitada de 50 gramos de 11-acetil-4^o-deoxi-4^o-oxo-oleandomicina y 73 gramos de acetato de amonio en 500 mililitros de metanol, enfriada a temperatura de -10° C., se añaden por gotas, a través de un período de una hora, una solución de 3.7 gramos de borocianohidruro de sodio al 85 por ciento en 200 mililitros de metanol. Después de agitarse durante dos horas en frío, la mezcla de reacción se vacía en 2.3 litros de agua y 1 litro de cloroformo. El pH se ajusta de 7.2 a 9.5 mediante la adición de hidróxido de sodio de concentración 1N y la capa orgánica se separa. La capa acuosa se lava una vez con cloroformo y la capa orgánica se combina. La solución de cloroformo del producto se

trata con 1.5 litros de agua a un pH de 2.5 y la capa de agua se separa. El pH de la capa acuosa se ajusta de 2.5 a 7.5 y luego a 8.25 y es seguido por una extracción con acetato de etilo. Estos extractos se descartan y el pH se eleva finalmente a un valor de 9.9. La capa acuosa se extrae (1 x 825 mililitros) con acetato de etilo y los extractos se combinan y se secan sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente bajo presión reducida proporciona 23.9 gramos del producto como una espuma.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (δ , CDCl_3):
3.41 (3H)s, 2.70 (2H)m, 2.36 (6H)s y 2.10 (3H)s.

EJEMPLO 41

4ⁿ-Deoxi-4ⁿ-amino-oleandomicina

Una solución de 20 gramos de 2-acetil-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina en 125 mililitros de metanol, después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, se trata con 21.2 gramos de acetato de amonio. La solución resultante se enfría en un baño de hielo y se trata con 1.26 gramos de cianoborohidruro de sodio. El baño de enfriamiento luego se remueve y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se vacía en 600 mililitros de agua y 600 mililitros de éter de

dietilo y el pH se ajusta de 8.3 a 7.5. La capa de éter se separa y el pH de la mezcla acuosa se ajusta a un valor de 8.25. Los extractos de éter de dietilo y de acetato de etilo producidos a este pH también se separan, y el pH se eleva a un valor de 9.9. Los extractos de éter de dietilo y de acetato de etilo a este pH se combinan, lavándose sucesivamente con agua (1 vez) y una solución de salmuera saturada y se secan sobre sulfato de sodio. Los últimos extractos, tomados a un pH de 9.9, se concentran para formar una espuma y se cromatografían en 160 gramos de gel de sílice, usando cloroformo como el solvente de carga y el eluato inicial. Después de la fracción once, que asciende a 12 mililitros por fracción, se ha ya tomado, el eluato se cambia a 5 por ciento de metanol y 95 por ciento de cloroformo. En la fracción 370, el eluato se cambia a 10 por ciento de metanol y 90 por ciento de cloroformo y en la fracción 440, se usan 15 por ciento de metanol y 85 por ciento de cloroformo. Las fracciones 85 a 260 se combinan y se concentran al vacío hasta sequedad para proporcionar 2.44 gramos del producto deseado.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (δ , CDCl_3):

5.56 (1H)m, 3.36 (3H)s, 2.9 (2H)m y 2.26 (6H)s.

EJEMPLO 42

Empleando el procedimiento del ejemplo 40 y a partir de la 4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina apropiada y usando isopropanol como el solvente, se preparan los siguientes compuestos: 11,2'-diacetil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina, 2(-propionil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina, 2'-acetil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina, 11-acetil-2'-propionil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina, 11-propionil-2'-acetil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina y 11,2'-dipropionil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina.

EJEMPLO 43

4"-Deoxi-4"-amino-oleandomicina

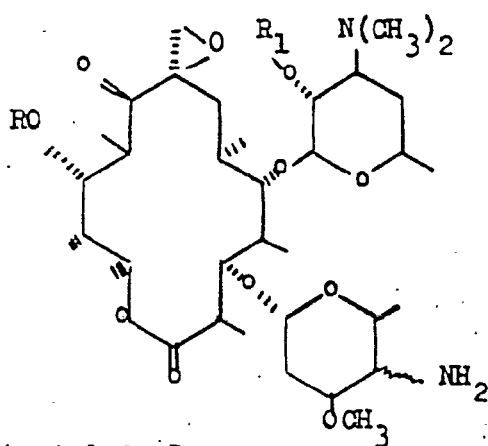
Una solución de 300 miligramos de 2(-acetil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina en 25 mililitros de metanol se agita a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de nitrógeno, durante la noche. La mezcla de reacción se concentra al vacío para proporcionar 286 mg. del producto deseado, como una espuma de color blanco.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (δ , CDCl_3):

5.56 (1H)m, 3.36 (3H)s, 2.90 (2H)m y 2.26 (6H)s.

EJEMPLO 44

Se repitió el procedimiento del ejemplo 43, a partir de la 2)-alcanoil-4^o-deoxi-4^o-amino-oleandomicina requerida para proporcionar los siguientes compuestos:



<u>Material de Partida</u>		<u>Producto</u>	
<u>R</u>	<u>R₁</u>	<u>R</u>	<u>R₁</u>
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}- \\ 3 \end{array}$	H-
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}- \\ 3 \end{array}$	H-
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}- \\ 3 \end{array}$	H-
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C} \\ 3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}- \\ 3 \end{array}$	H-
H-	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}- \\ 3 \end{array}$	H-	H-

11-Acetil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-amino-oleandomicina

Una solución de 2.15 gramos de 11-acetil-8,8a-deoxi-8,8a)dihidro-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina y 2.31 gramos de acetato de amonio en 15 mililitros de metanol se enfría a temperatura de 20° C. y se trata con 136 miligramos de cianoborohidrudo de sodio. Después de agitarse durante 45 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vacía en 60 mililitros de agua y 60 mililitros de éter de dietilo y el pH se ajusta de 8.1 a 7.5. La capa de éter se separa y se descarga y el pH de la capa acuosa se eleva hasta 8.0. Se añade éter nuevo, se agita con la capa acuosa y se descarta. El pH se ajusta a 8.5 y el procedimiento se repite. Finalmente, el Ph se ajusta hasta un valor de 10.0 y se añaden 60 mililitros de acetato de etilo. La capa acuosa se descarta y el acetato de etilo se trata con 60 mililitros de agua nueva. El pH de la capa de agua se ajustó a un valor de 6.0 con ácido clorhídrico de concentración 1N y la capa de acetato de etilo se descartó. La capa acuosa se extrajo sucesivamente a un pH de 6.5, 7.0, 7.5, 8.0 y 8.5 con acetato de etilo (60 mililitros) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se tomaron a un pH de 8.0, 8.6 y 10.0 y se combinan y se concentran al vacío para proporcionar 585 miligramos de una espuma de color blanco, que consiste de un

par de 4ⁿ-epímeros.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (CDCl_3):

3.38 y 3.35 (3H) 2 singletes, 2.31 y 2.28 (6H)

2 singletes y 2.03 (3H).

EJEMPLO 46

8,8a-Deoxi-8,8a-dihidro-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-amino-oleandomicina

Se añade cianoborohidruro de sodio (126 miligramos) a una solución de 1.86 gramos de 8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina y 2.1 gramos de acetato de amonio en 10 mililitros de metanol a temperatura ambiente. Después de una hora la mezcla se reacción se enfría a temperatura de 0° C. y se agita durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se vacía en 60 mililitros de agua y 60 mililitros de éter de dietilo y el pH se ajusta a un valor de 7.5. Capa de éter se descarga y la capa acuosa se ajusta sucesivamente a un pH de 8.0 a 8.5, extrayéndose con éter después de cada ajuste. La capa acuosa finalmente se ajusta a un pH de 10.0 y se extrae con acetato de etilo. Se añade agua nueva al acetato de etilo extraído y el pH se ajusta a un valor de 6.0. La capa de acetato de etilo se descarga y la capa acuosa se ajusta sucesivamente a un pH de 6.5, 7.0, 8.0, 8.5 y 10.0, extrayéndose la capa acuosa después de cada ajuste del pH con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo a valores de pH de 7.5, 8.0 y 10.0 se combinan y se concentran hasta formar una espuma que se reconstituye en acetato de etilo y se extrae con agua nueva a un pH de 5.5. La capa acuosa de ácido se

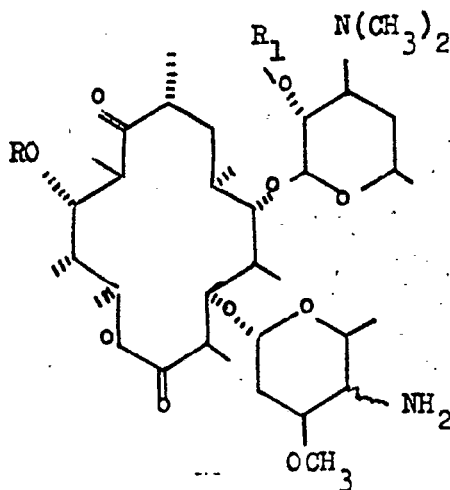
ajusta sucesivamente, como anteriormente hasta valores de pH de 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0 y 10.0, extrayéndose después de cada ajuste con éter de dietilo. Los extractos de éter e valores de pH de 7.5, 8.0 y 10.0 se combinan y se concentran hasta sequedad al vacío para proporcionar 166 miligramos del producto deseado.

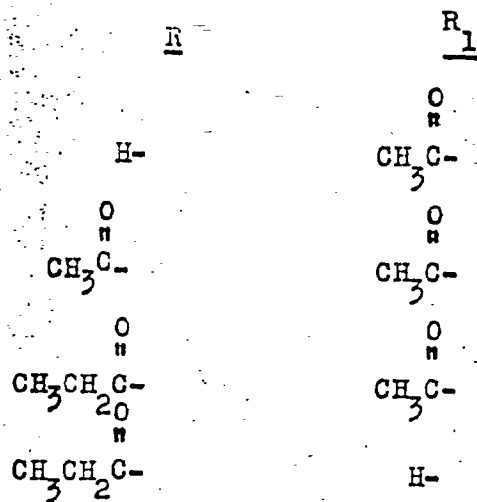
Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (CDCl_3):

5.48 (1H)m, 3.40 (3H)s y 2.30 (6H)s.

EJEMPLO 47

Se repite el procedimiento del Ejemplo 45, a partir de la 8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4^W-deoxi-4^W-oxo-oleandomicina requerida y usando isopropanol como el solvente para proporcionar los siguientes compuestos:





EJEMPLO 48

11-Acetil-8,8a-deoxi-8,8a-metilen-4^b-deoxi-4^b-amino-oleandomicina

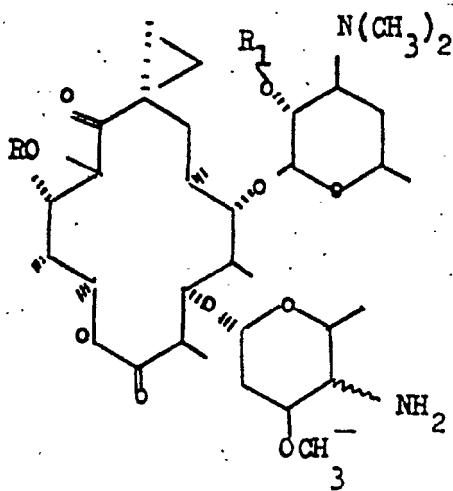
A una solución de metanol (30 mililitros) de 5.0 gramos de 11-acetil-8,8a-deoxi-8,8a-metilen-4^b-deoxi-4^b-oxo-oleandomicina y 5.2 gramos de acetato de amonio enfriada a temperatura de 20° C., se añaden 300 miligramos de cianoborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora y luego se vacía en 120 mililitros de agua y 120 mililitros de éter de dietilo. La capa acuosa se ajusta a un valor de pH de 7.5, 8.0, 8.5 y 10.0, sucesivamente, extrayéndose después de cada ajuste del pH con acetato de etilo. El extracto orgánico final que se efectúa a un pH de 10.0, se trata con agua y el pH se ajusta

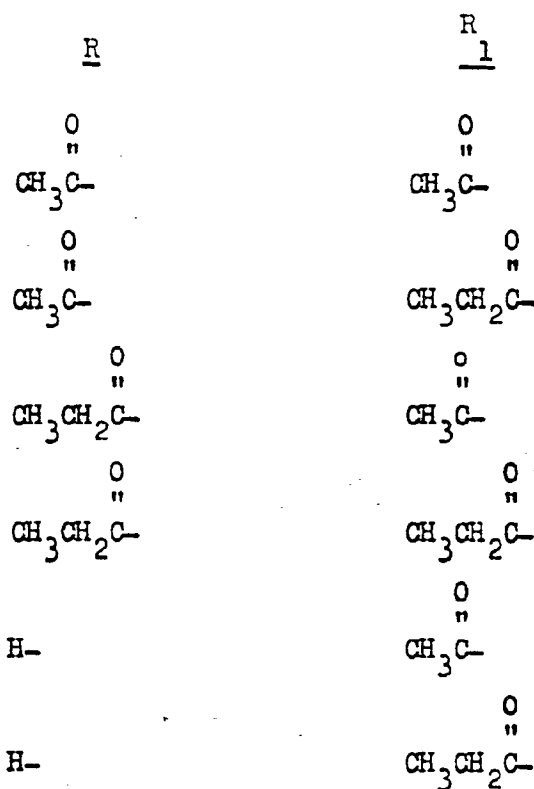
a un valor de pH de 6. La capa acuosa se trata de nuevo como anteriormente y el pH se ajusta a valores de 7.0, 7.5, 8.0, 8.5 y 10.0, extrayéndose con acetato de etilo, subsiguientemente al cambio de pH. Los extractos de acetato de etilo después de los cambios de pH a 8.0, 8.5 y 10.0 se combinan y se concentran al vacío para proporcionar 1.5 gramos del producto deseado.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear ($CDCl_3$):
3.38 (3H)s, 2.30 (6H)s, 2.05 (3H)s y 0.65 (3H)m.

EJEMPLO 49

A partir de la 8,8a-deoxi-8,8a-metilen-4^u-deoxi-4^u-oxo-oleandomicina apropiada e isopropano como el solvente y empleando el procedimiento del ejemplo 48, se sintetizan los siguientes compuestos:





EJEMPLO 50

11,2'-Diacetil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina

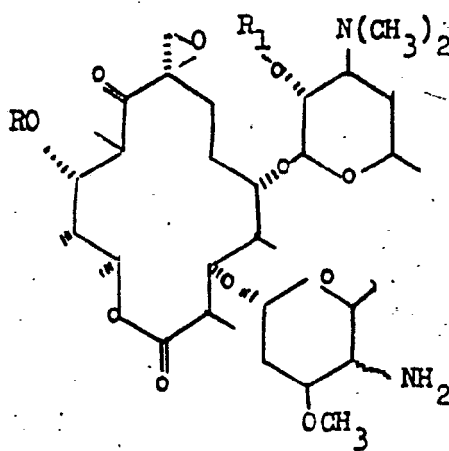
Una suspensión de 1 gramo de níquel de Raney, lavada con isopropanol en 25 mililitros de isopropanol que contiene 250 miligramos de O-acetiloxima de 11,2'-diacetil-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina se agita en una atmósfera de hidrógeno a una presión inicial de 3.515 kilogramos por centímetro cuadrado a temperatura, ambiente, durante la noche. La mezcla de reacción se filtra y el material filtrado se con-

centra al vacío y presión reducida para proporcionar 201 miligramos del producto deseado.

Toda la cantidad de 201 miligramos en metanol (10 mililitros) se somete a reflujo durante una hora, proporcionando la 11-acetil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina idéntica a aquella preparada en el Ejemplo 37.

EJEMPLO 51

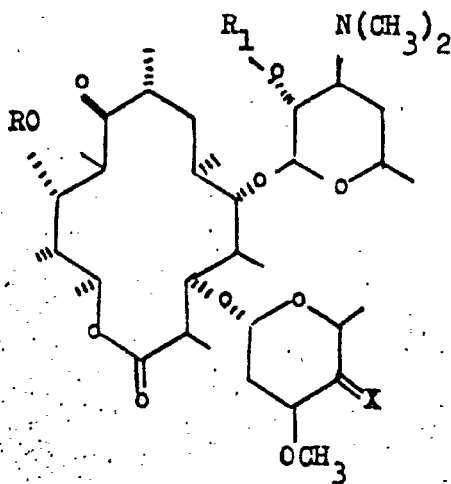
Comenzando con el derivado de 4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina indicado y empleando el procedimiento del Ejemplo 50 con el catalizador designado, se preparan las siguientes 4"-deoxi-4"-amino-oleandomicinas:



<u>R</u>	<u>R₁</u>	<u>Derivado</u>	<u>Catalizador</u>
$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	oxima	Ni
$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	oxima	Pa/C
$\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	H-	oxima	PtO ₂
$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	H-	oxima	PtO ₂
H-	H-	oxima	Pa/C
$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	O-acetiloxima	Ni
$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	O-acetiloxima	Ni
H-	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	O-acetiloxima	Pa/C
H-	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	O-metiloxima	PtO ₂
$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	O-metiloxima	Pa/C
$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	H-	O-metiloxima	Pa/C

EJEMPLO 52

Empleando el procedimiento del Ejemplo 50, se prepararon las 8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-amino-oleanomicinas que corresponden a los productos de reducción de los siguientes derivados de 4ⁿ-oxo, usando el catalizador indicado:



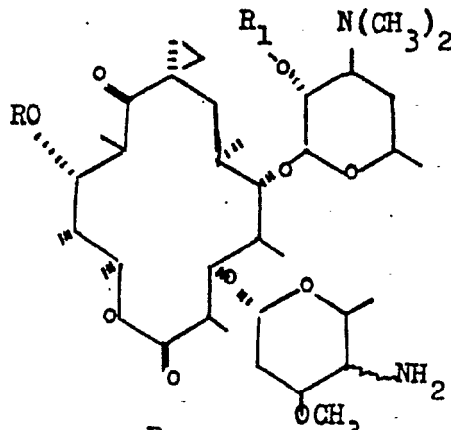
<u>R</u>	<u>R₁</u>	<u>X</u>	<u>Catalizador</u>
H-	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	N-OH	Pd/C
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	N-OH	Ni
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	H-	N-OH	Ni
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$	H-	N-OH	PtO ₂
H-	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$	N-OH	Ni

Continuación....

<u>R</u>	<u>R₁</u>	<u>X</u>	<u>Catalizador</u>
$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	N-OCH ₃	PtO ₂
H-	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	N-OCH ₃	Pd/C
$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	H-	N-OCH ₃	Pd/C
$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	H-	N-OCH ₃	PtO ₂
$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3-$	PtO ₂
$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3-$	Ni
$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	H-	$\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3-$	Pd/C
$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	H-	$\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3-$	Ni

EJEMPLO 53

Se repite de nuevo el procedimiento del ejemplo 50, a partir del derivado y 8,8a-deoxi-8,8a-metilen-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina y catalizador indicados para proporcionar los siguientes compuestos:



<u>R</u>	<u>R₁</u>	<u>Derivado de Partida</u>	<u>Catalizador</u>
$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	oxima	Ni
$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$	oxima	PtO ₂
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$	oxima	PtO ₂
H-	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	oxima	Pd/C
$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	H-	oxima	PtO ₂

R	R ₁	Derivado de Partida	Catalizador
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	O-metiloxima	Pd/C
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	H-	O-metiloxima	Ni
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	O-acetiloxima	Ni
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	H-	O-acetiloxima	Ni
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	O-acetiloxima	Pd/C

EJEMPLO 54

4"-Deoxi-4"-etilamino-oleandomicina

A 25 mililitros de metanol que contienen 4.59 gramos de 4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina, 6.6 mililitros de una solución 5M de etilamina en etanol y 1.89 mililitros de ácido acético se añaden 365 miligramos de cianoborohidruro de sodio en porciones de 50 a 60 miligramos. Después de agitarse a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla de reacción se vacía en 110 mililitros de agua y 120 mililitros de acetato de etilo.

La capa acuosa se ajusta a valores de pH de 7.5, 8.5 y 10.0, sucesivamente, extrayéndose después de ajuste de pH con acetato de etilo. El extracto orgánico final efectua-

de a un pH de 10.0 se trata con agua y el pH se ajusta a un valor de 6.0. La capa acuosa se trata de nuevo como anteriormente y el pH se ajusta a valores de 7.0, 7.5, 8.0, 8.5 y 10.0, extrayéndose con acetato de etilo subsecuentemente al cambio del pH. Los extractos de acetato de etilo después de los cambios de pH a 8.0, 8.5 y 10.00 se combinan y se concentran al vacío para proporcionar una espuma. El producto se purifica adicionalmente cromatografiándose en 75 gramos de gel de sílice usando eluatos de acetona. Las fracciones 52 a 104, consistiendo cada fracción de 4 mililitros, se combinan y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 910 miligramos del producto deseado.

EJEMPLO 55

11-Acetil-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-etilamino-oleandomicina

De una manera semejante al Ejemplo 54, 366 miligramos de cianoborohidruro de sodio se añaden en porciones a una solución de 5.82 gramos de 11-acetil-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina y 10 mililitros de una solución de 5.0 de etilamina en etanol en 27.4 mililitros de una solución de 2.92 M de cloruro de hidrógeno en etanol. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1.5 horas, la mezcla de reacción se vacía en 120 mililitros de agua y 120 mililitros de acetato de etilo y se trata como en el Ejemplo 54 para proporcionar 1.2 gramos del producto deseado.

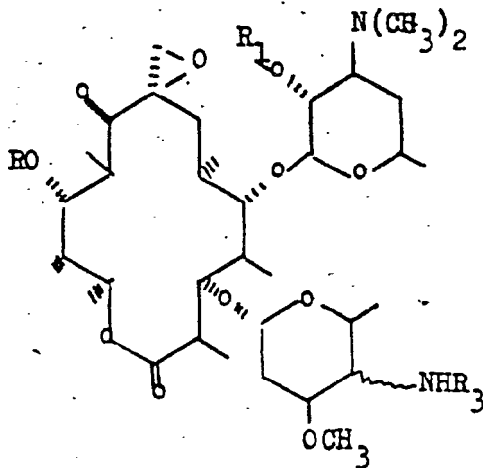
EJEMPLO 56

11-Acetil-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-n-hexilamino-oleandomicina

Se repite el procedimiento del Ejemplo 54, a partir de 4.8 gramos de 11-acetil-4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina, 6.7 gramos de n-hexilamina, 3.78 mililitros de ácido acético, 302 miligramos de cianoborohidruro de sodio y 25 miligramos de metanol, para proporcionar, después de cromatografiarse en 80 gramos de gel de sílice usando cloroformo como el eluato, 1.3 gramos del producto deseado.

EJEMPLO 57

A partir de la 4ⁿ-deoxi-4ⁿ-oxo-oleandomicina apropiada, isopropanol como el solvente y la amina, y empleando el procedimiento del Ejemplo 54, se preparan los siguientes compuestos:



<u>R</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	H-	CH_3-
$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	H-	$n\text{-C}_3\text{H}_7-$
$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	H-	$i\text{-C}_3\text{H}_7-$
$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	H-	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}-$
$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	C_2H_5-
$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$i\text{-C}_3\text{H}_7-$
$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$t\text{-C}_4\text{H}_9-$
$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	CH_3-
$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}-$
$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$i\text{-C}_5\text{H}_{11}-$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	H-	$n\text{-C}_3\text{H}_7-$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	H-	$n\text{-C}_4\text{H}_9-$

<u>R</u>	<u>R₁</u>	<u>R₃</u>
$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	H-	$\underline{n}\text{-C}_6\text{H}_{13}-$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	CH_3-
$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\underline{i}\text{-C}_3\text{H}_7-$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\underline{n}\text{-C}_5\text{H}_{11}-$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\underline{i}\text{-C}_5\text{H}_{11}-$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	C_2H_5-
$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\underline{n}\text{-C}_6\text{H}_{13}-$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$	$\underline{i}\text{-C}_4\text{H}_9-$
H-	H-	CH_3-
H-	H-	C_2H_5-
H-	H-	$\underline{t}\text{-C}_4\text{H}_9-$
H-	H-	$\underline{i}\text{-C}_5\text{H}_{11}-$
H-	H-	$\underline{n}\text{-C}_6\text{H}_{13}-$

EJEMPLO 58

11-Acetil-4^N-deoxi-4^N-dimetilamino-oleandomicina

Dos gramos de 11-acetil-4^N-deoxi-4^N-amino-oleandomicina, 1 gramo de paladio sobre carbono al 10 por ciento y 2.06 mililitros de una solución de formalina se combinan en 40 mililitros de metanol y se agitan en una atmósfera de hidrógeno a una presión inicial de 3.515 kilogramos por centímetro cuadrado durante la noche. El catalizador agotado se filtra y el material filtrado se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. El producto residual (1.97 gramos) se cromatografía en 40 gramos de gel de sílice usando cloroformo como el eluato inicial. Después de la fracción #25, que consiste de 650 gotas de la misma por fracción, el eluato se cambia a 3 por ciento de metanol en cloroformo. Las fracciones 36 a 150 se combinan y se concentran al vacío para proporcionar 704 miligramos del producto deseado, como una espuma de color blanco.

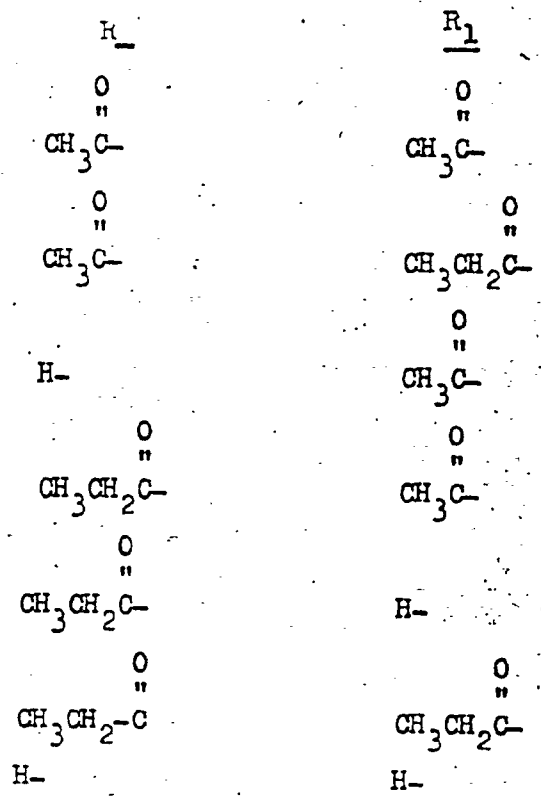
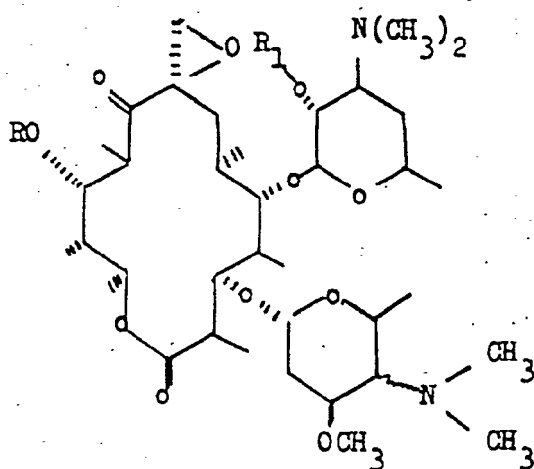
Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (δ , CDCl_3):

3.33 (3H)s, 2.63 (2H)m, 2.30 (12H)s y 2.10 (3H)s.

EJEMPLO 59

Empleando el procedimiento del ejemplo 58, con la

excepción de que se usó isopropanol como el solvente, y a partir de la 4^a-deoxi-4^a-amino-oleandomicina requerida, se sintetizan los siguientes compuestos:



EJEMPLO 60

Dihidrocloruro de 11-Acetil-4^o-deoxi-4^o-amino-oleandomicina

A 7.28 gramos de 11-acetil-4^o-deoxi-4^o-amino-oleandomicina en 50 mililitros de acetato de etilo seco se añaden 20 mililitros de una solución de acetato de etilo de concentración 1N de cloruro de hidrógeno, y la solución resultante se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. El material residual se tritura con éter y se filtra para proporcionar la sal deseada.

Mediante un procedimiento semejante, los compuestos de amina de la presente invención se convierten en sus sales de adición de di-ácido.

EJEMPLO 61

Hidrocloruro de 11,2'-Diacetil-4^o-deoxi-4^o-amino-oleandomicina

Se repite el procedimiento del Ejemplo 60 con la excepción de que 10 mililitros de una solución de acetato de etilo de concentración 1N de cloruro de hidrógeno se añade a continuación. La solución se concentra hasta sequedad al vacío y la sal de mono-hidrocloruro residual se tritura con éter y se filtra.

Mediante un procedimiento semejante, los compuestos de amina de la presente invención se convierten en sus sales de adición de mono-ácido.

EJEMPLO 62

Aspartato de 11-Acetil-4^o-deoxi-4^o-amino-oleandomicina

A 960 miligramos de 11-acetil-4^o-deoxi-4^o-amino-oleandomicina en 6 mililitros de acetona a temperatura de 40° C. se añaden 13 mililitros de agua, seguido por 175 miligramos de ácido aspártico. La mezcla se calienta a reflujo hasta que se produce una solución turbia. La mezcla se filtra en caliente y el material filtrado cristalino se concentra para remover la acetona. La solución restante luego se seca por congelación para proporcionar el producto como un material residual.

PREPARACION A

2^o-Acetil-3,8a-deoxi-3,8a-dihidro-oleandomicina

1a. 2^o-Acetil-3,8a-deoxi-oleandomicina

A 250 mililitros de capacidad, un matraz de fondo redonde, de tres cuellos, se carga con polvo de zinc (10 gramos) y cloruro mercurico (1 gramo). Después de que los sólidos se han mezclado bien, se añade HCl de concentración 1M (25 mililitros) y la mezcla se agita vigorosamente durante

15 minutos. El líquido sobrenadante acuoso se removió y se añadió NCl de concentración 1N nuevo (25 mililitros) y el matraz se colocó bajo una atmósfera de dióxido de carbono. Una solución filtrada de tricloruro de cromo (50 gramos en 65 mililitros de HCl de concentración 1N) se añadió rápidamente a la amalgama de zinc. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de dióxido de carbono durante una hora, a través de cuyo período de tiempo se desarrolló un color azul claro, indicando la presencia de cloruro cromoso (CrCl_2). La agitación se discontinuó después de una hora y la amalgama de zinc se dejó asentar en el fondo del matraz.

Una solución de 2'-acetil-oleandomicina (29.2 gramos) en acetona (200 mililitros) y agua (100 mililitros) se coloca en un embudo de goteo fijado a un matraz de 3^o cuellos de fondo redonde de capacidad de 600 mililitros, equipado con un agitador mecánico superior. A este matraz se añade, bajo una atmósfera de dióxido de carbono y con agitación, la solución de 2'-acetil-oleandomicina y la solución de cloruro cromoso anteriormente preparada. Las soluciones se añaden simultáneamente a un régimen tal que ambas terminaron al mismo tiempo. La adición requiere aproximadamente 12 minutos. Después de 35 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añaden agua (100 mililitros) y acetato de etilo (100 mililitros) a la mezcla de reacción y la agitación se continúa durante 15 minutos. La capa de acetato de etilo se separa y se lava con

agua (80 mililitros). El acetato de etilo se separa y los extractos acuosos se combinan y se lavan con acetato de etilo nuevo (100 mililitros). La capa de acetato de etilo se separa y se lava con agua (100 mililitros). La fase orgánica se separa y las lavadas acuosas se combinan y se tratan con cloruro de sodio (75 gramos). El acetato de etilo adicional que se separa se extrae con sifón y se combina con los extractos de acetato de etilo. Se añade agua a los extractos de acetato de etilo combinados y se ajusta hasta un pH de 8.5 con bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separa, se lava con agua, cloruro de sodio saturado y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y evaporación de los solventes bajo presión reducida proporciona un sólido blanco que se cristaliza de acetato de etilo/heptano para proporcionar el compuesto deseado, 6.4 gramos, de temperatura de fusión de 183.5° a 185° C.

Análisis Calculado para $C_{37}H_{63}O_{13}N$: C, 62.2; H, 9.0;
N, 2.0

Encontrado : C, 62.0; H, 8.9;
N, 2.0.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (δ , $CDCl_3$):

5.63 (1H)s, 5.58 (1H)s, 3.43 (3H)s, 2.36 (6H)s y
2.08 (3H)s.

1b. 2'-Acetil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-oleandomicina

Una hoja delgada de aluminio (4.0 gramos) cortada en pedazos de 6.35 milímetros y cubierta con 290 mililitros de una solución acuosa de cloruro mercúrico se agita durante de 30 a 45 segundos. La solución se decanta y el aluminio amalgamado se lava sucesivamente con agua (2 veces), isopropanol (una vez) y tetrahidrofurano (una vez). Los pedazos se colocan en capas sólo con 45 mililitros de tetrahidrofurano, 45 mililitros de isopropanol y 10 mililitros de agua y se enfrían subsecuentemente a temperatura de 0° C. en un baño de hielo. Se añade por gotas una solución de 2.0 gramos de 8,8a-deoxi-2'-acetil-aleandomicina en tetrahidrofurano, isopropanol y agua al aluminio amalgamado a un régimen tal que la temperatura permanece a 0° C. Cuando se completa la adición el baño se remueve y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se filtran y el material filtrado se concentra al vacío hasta se queded. El residuo se trata con acetato de etilo y agua y el pH se ajuste a un valor de 9.0 con una solución saturada de carbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se lava con agua y una solución saturada de salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente proporciona 2.27 gramos del producto deseado.

PREPARACION B

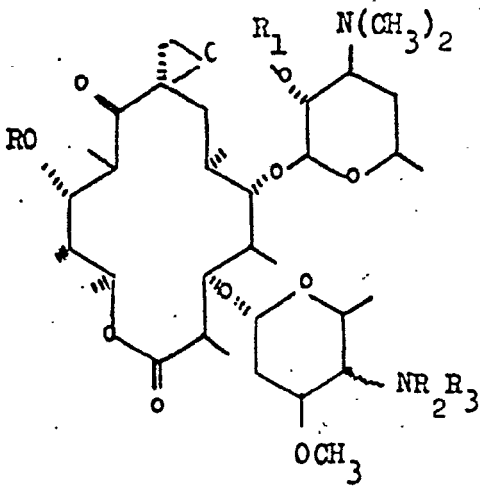
2a. 11,2'-Diacetil-8,8a-deoxi-8,8a-metilen-oleandomicina

En un matraz de tres cuellos, de capacidad de 200 mililitros secado con llama, equipado con un embudo de goteo, agitador magnético y una entrada de nitrógeno de presión positiva, se combinan 16.4 gramos de yoduro de trimetilsulfoxonio y 3.4 gramos de una dispersión en aceite al 50 por ciento de hidruro de sodio. Los sólidos se mezclan bien y se añaden 43.2 mililitros de dimetilsulfóxido a través del embudo de goteo. Después de una hora, cuando ha cesado la evolución de hidrógeno, la suspensión se enfría a temperatura de 5° a 10° C. y se añade una solución de 22.6 gramos de 11,2'-diacetil-8,8a-deoxi-oleandomicina en 32 mililitros de tetrahidrofurano y 16 mililitros de dimetilsulfóxido a través de un período de 10 minutos. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos y se vacía en 300 mililitros de agua y se extrae con dos porciones de 300 mililitros de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan con agua, una solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio o cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se evaporan hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se cristaliza de éter para proporcionar 8.9 gramos de 11,2'-diacetil-8,8a-deoxi-8,8a-metilen-oleandomicina.

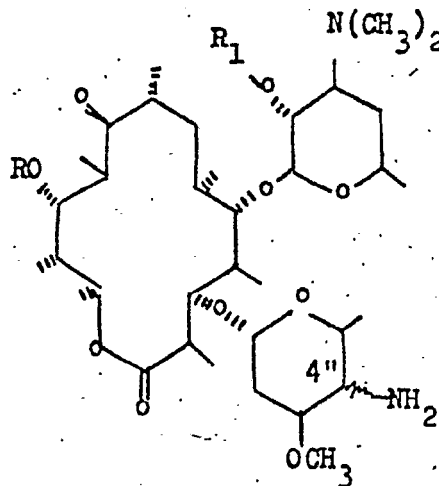
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de In vención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

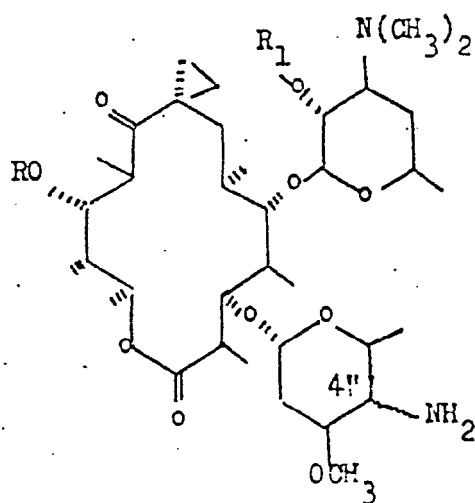
1ª.- Un procedimiento para preparar compuestos epiméricos de 4"-amino de la fórmula



IV

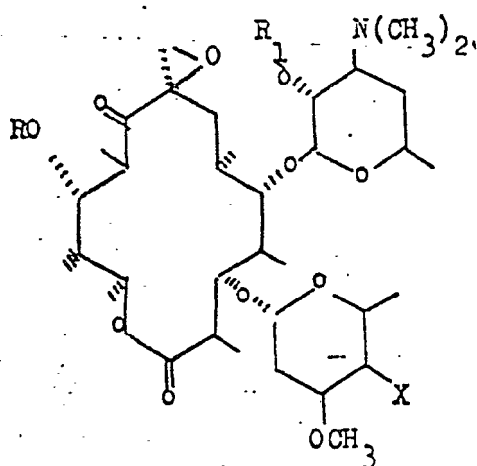


V

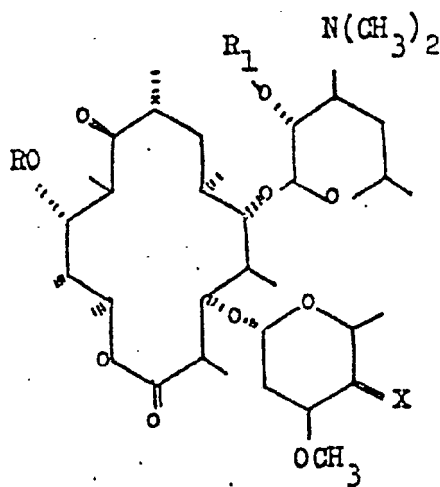


VI

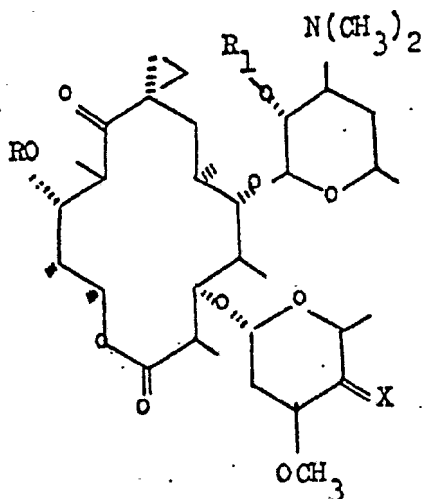
y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R y R₁ cada uno se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alcanoilo que tiene de dos a tres átomos de carbono; R₂ es hidrógeno; y R₃ es hidrógeno o alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono, caracterizado por reducir los compuestos de la fórmula



I

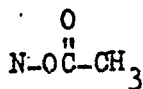


II



III

en donde R y R₁ cada uno es hidrógeno o alcancillo que tiene de 2 a 3 átomos de carbono y X es NH, N-OH, N-OCH₃ o



y en donde

(a) cuando X es N-OH, N-OCH₃ ó N- $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$, la reducción se lleva

a cabo mediante hidrogenación catalítica, y (b) cuando X es NR_3 ó NH este grupo imino se genera in situ de las cetonas correspondientes ($\text{X} = \text{O}$) de las Fórmulas I, II y III mediante condensación de la cetona con la sal de amina o de amonio de un ácido alcanóico inferior o la sal de amina o de amonio de un ácido inorgánico, y si se desea, (c) cuando R ó R_1 son hidrógeno, convirtiéndose respectivamente en alcanilo y/o cuando R o R_1 son alcanilo, convirtiéndose respectivamente en hidrógeno; (d) las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

2ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que X es N-OH , N-OCH_3 , o N-OC-CH_3 y la reducción es mediante hidrogenación catalítica.

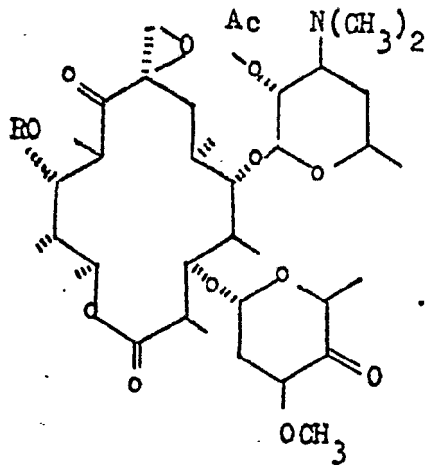
3ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 2ª, caracterizado por el hecho de que la reducción es mediante hidrógeno en presencia de un níquel de Raney, paladio sobre carbono, u óxido de platino.

4ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que X es NR_3 o NH y un exceso de la sal de amina o de amonio de un ácido alcanóico inferior, de preferencia acetato de amonio o de amina, es la que se usa.

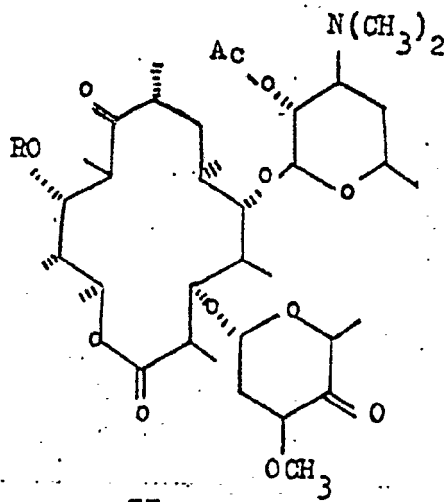
5ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 4ª, caracterizado porque el agente reductor es cianoborohidruro de sodio.

6ª.- Un procedimiento para preparar un compuesto

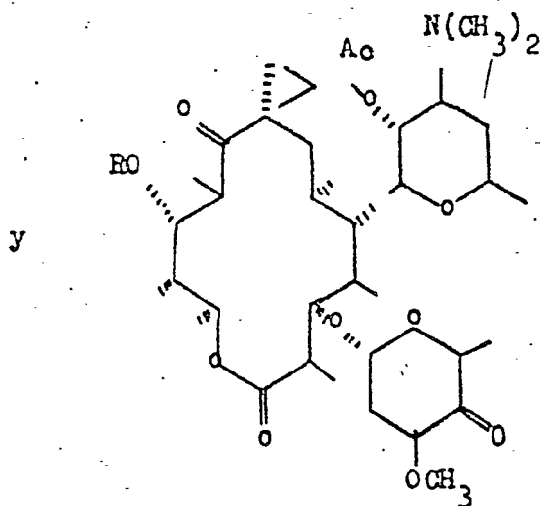
que se selecciona del grupo que consiste de:



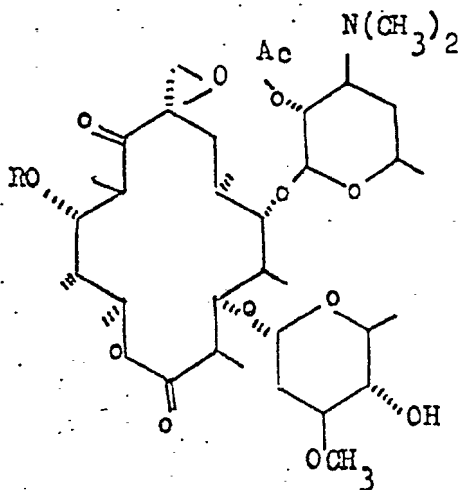
I

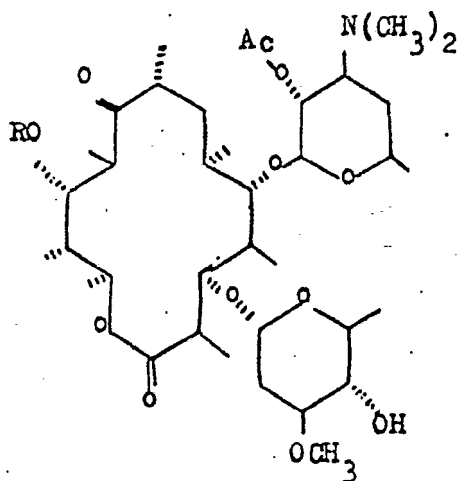


II

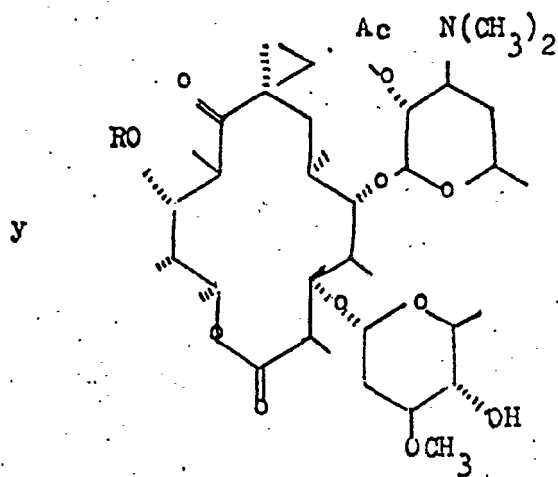


en donde R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alcancilo que tiene de dos a tres átomos de carbono y Ac es alcancilo que tiene de dos a tres átomos de carbono, caracterizado por hacer reaccionar, respectivamente, un compuesto que se selecciona del grupo que consiste de:





II'



III'

con un mol de cada uno de N-clorosuccinimida y dimetilsulfuro en un solvente inerte a la reacción a temperatura de aproximadamente 0° a -25°C. seguido por poner en contacto la mezcla de reacción con un mol de una amina terciaria, de preferencia trietilamina.

7ª.- El procedimiento de conformidad con la reivin-
dicación 6ª, caracterizado por el hecho de que el solvente
inerte en la reacción es tolueno-benceno.

8ª.- El procedimiento de conformidad con las rei-
vindicações 6 ó 7, caracterizado por el hecho de que se usan
un exceso de succinimida y sulfuro como reactivos.

9ª.- Un procedimiento para preparar compuestos epi-
méricos de 4"-amino.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antece-
de, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de noventa y ocho hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid,
P.A.

22.DIC.1977

Alberto de Elzaburu
Por Poder

