



ESPAÑA

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

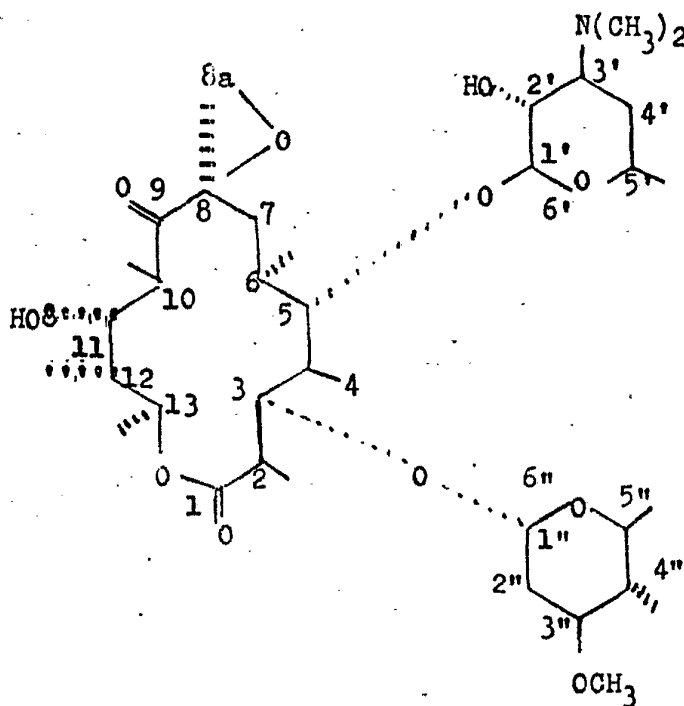
469648	A1
FECHA DE PRESENTACION	
10. MAY 1978	

PATENTE DE INVENCIÓN

<p>10 PRIORIDADES:</p> <p>31 NUMERO</p> <p>795.850 883.608</p>	<p>42 FECHA</p> <p>11.5.77 6.3.78</p>	<p>33 PAIS</p> <p>EE.UU. "</p>
<p>47 FECHA DE PUBLICIDAD</p>	<p>51 CLASIFICACION INTERNACIONAL</p> <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">C07H; A61K</p>	<p>62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA</p>
<p>54 TITULO DE LA INVENCIÓN</p> <p style="text-align: center;">"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE OTEAIDOMICINA"</p>		
<p>71 SOLICITANTE (S)</p> <p style="text-align: center;">PFIZER INC. (24-2178)</p>		
<p>DOMICILIO DEL SOLICITANTE</p> <p style="text-align: center;">235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América</p>		
<p>72 INVENTOR (ES)</p> <p style="text-align: center;">Arthur Adam Nagel</p>		
<p>73 TITULAR (ES)</p>		
<p>74 REPRESENTANTE</p> <p style="text-align: center;">D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 68.878)</p>		

Esta invención se relaciona con agentes antibacterianos novedosos y, en particular, con una serie de 4"-deoxi-4"-sulfonilamino-oleandomicinas y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

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

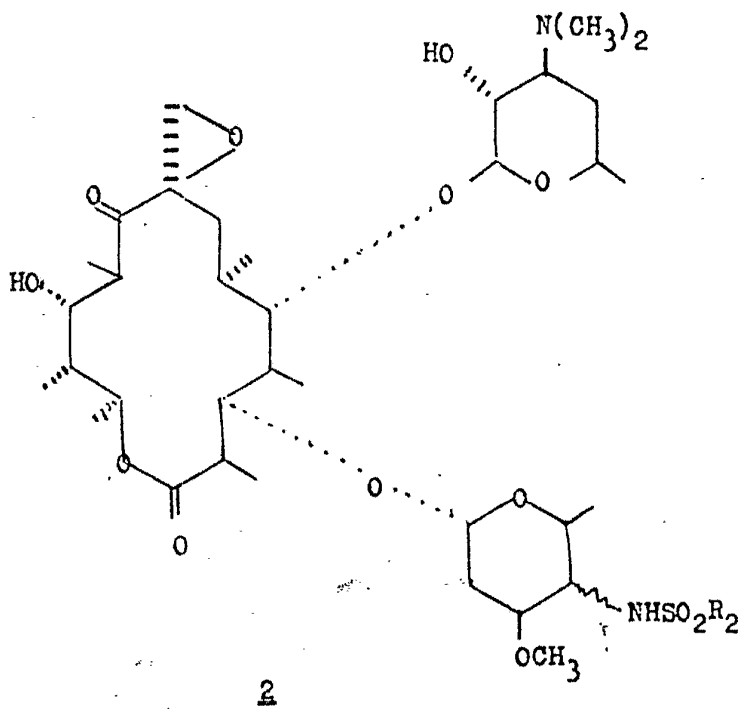
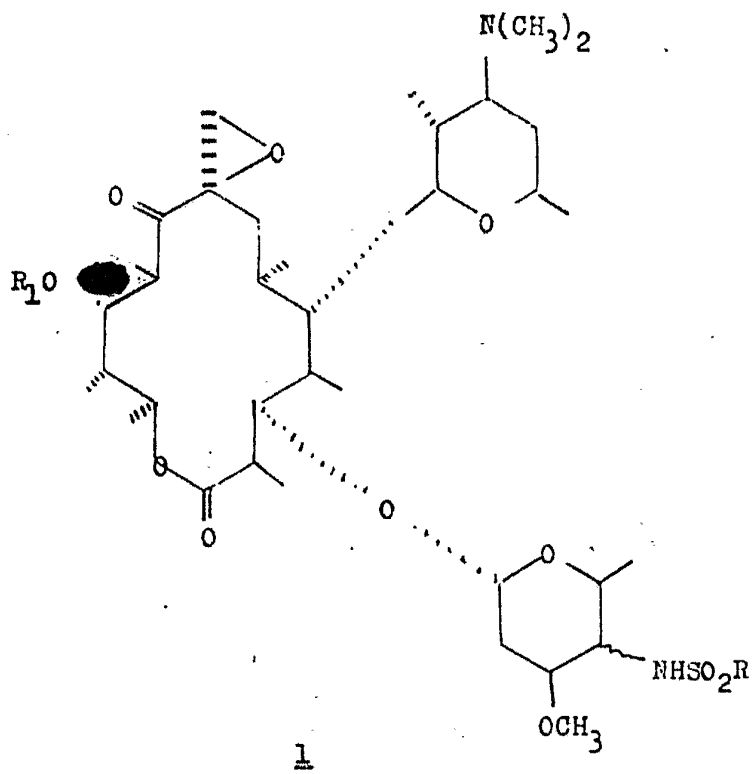


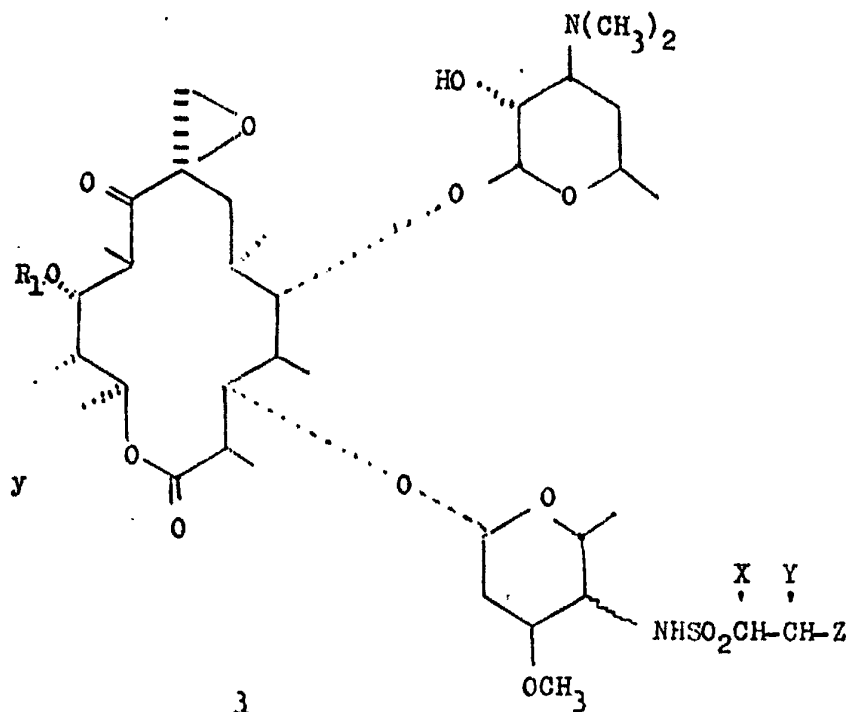
El programa de numeración convencionalmente aceptado y la representación estereoquímica para la oleandomicina y los compuestos semejantes, se muestra en una variedad de posiciones.

Las Patentes Norteamericanas Números 3,884,902 y 3,983,103 reivindican los ésteres de sulfonato de 4"-eritromicina y N-sulfonileritromicilaminas, respectivamente, que tienen perfiles biológicos diferentes de los compuestos reivindicados en la presente invención.

Se conocen varias modificaciones sintéticas de la oleandomicina particularmente aquellas en donde de 1 a 3 de los grupos hidroxilo libre encontrados en las posiciones 2', 4" y 11 se esterifican como ésteres de acetilo. Además, se describe en la Patente Norteamericana Número 3,022,219, modificaciones semejantes en donde el acetilo en los ésteres anteriormente mencionados, se reemplaza por otro, de preferencia alcanilo inferior no ramificado de tres a seis átomos de carbono.

Los agentes antibacterianos de oleandomicina semi-sintéticos de esta invención son de las fórmula:s:





y una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R es alquilo que tiene de uno a tres átomos de carbono; piridilo; 1,1,1-trifluoetilo; fenilo, fenilo monosustituido, en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste de fluor, cloro, bromo, yodo, hidroxí, metoxi, ciano, carboxamido, nitro, amino, carbometoxi, carbobenciloxi, carboxi, trifluometilo, alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono y acetamido; fenilo disustituido en donde los sustituyentes cada uno se selecciona del grupo que consiste de cloro, nitro, amino, metoxi y metilo; triclorofenilo;

hidroxidiclorofenilo; bencilo; naftilo; tienilo; clorotienilo; 2-acetamido-5-tiazolilo; 2-acetamido-4-metilo-5-tiazolilo; 2-bencimidazolilo; dimetil-2-pirimidinilo; pirrilo; furilo; tienilo monosustituido, pirrilo y furilo, en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste de carbometoxi y alquilo que tiene de uno a dos átomos de carbono; o 1-metil-5-carbometoxi-3-pirrilo; R_1 es alcancillo que tiene de dos a tres átomos de carbono; R_2 es fenilo; tienilo; fenilo monosustituido en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste de cloro, fluor, metilo, metoxi y trifluometilo; o tienilo sustituido con alquilo, el alquilo tiene de uno a dos átomos de carbono; X e Y cuando se toman en cuenta separadamente cada uno es hidrógeno; X e Y cuando se toman juntos representan un enlace de carbono a carbono; y Z es hidrógeno, bromo, dialquilamino, el alquilo tiene de uno a tres átomos de carbono, alquiltio, el alquilo tiene de uno a tres átomos de carbono, feniltio, 2-hidroxietiltio o 1-morfolino, con la condición de que cuando X e Y son un enlace de carbono a carbono, Z es hidrógeno.

Los materiales de partida de amina que conducen a los compuestos de la presente invención consisten, debido al método sintético usado en su preparación, de dos aminas 4"-epiméricas. Por lo tanto, los compuestos de sulfonamido de la presente invención que se forman a partir de estas aminas también consisten de una mezcla epimérica. Experimentalmente se observa que ambas sulfonamidas epiméricas están presentes en el producto final en relaciones variables dependiendo de la selección del método sintético usado para preparar el intermedio de amina. Si el producto aislado consiste predominantemente de uno de los epímeros, el epímero puede purificarse me-

diante recristalización repetida a partir de un solvente apropiado hasta una temperatura de fusión constante. El otro epímero, aquel presente en cantidades más pequeñas en el material sólido originalmente aislado, es el producto predominante en el agua madre. Puede recuperarse de la misma, mediante métodos conocidos por aquellas personas expertas en el ramo, tal como por ejemplo, mediante la evaporación del agua madre y la recristalización repetida del residuo para formar un producto de temperatura de fusión constante o mediante cromatografía.

Aún cuando la mezcla de epímeros se puede separar mediante métodos conocidos por aquellos expertos en el ramo, debido a razones prácticas, debido a razones prácticas, es ventajoso usar la mezcla a medida que se aísla de la reacción. Sin embargo, frecuentemente es ventajoso purificar la mezcla de epímeros mediante por lo menos una recristalización de un solvente apropiado, sometiendo a la misma, a cromatografía de columna, división con solvente o trituración, en un solvente apropiado. La purificación, aún cuando no necesariamente separa los epímeros, remueve materiales extraños tales como los materiales de partida y los subproductos indeseables.

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

Los compuestos preferidos relacionados con 1 son

aquellos en donde R es tienilo y tienilo substituido en donde el substituyente es alquilo que tiene de uno a dos átomos de carbono o carbometoxi.

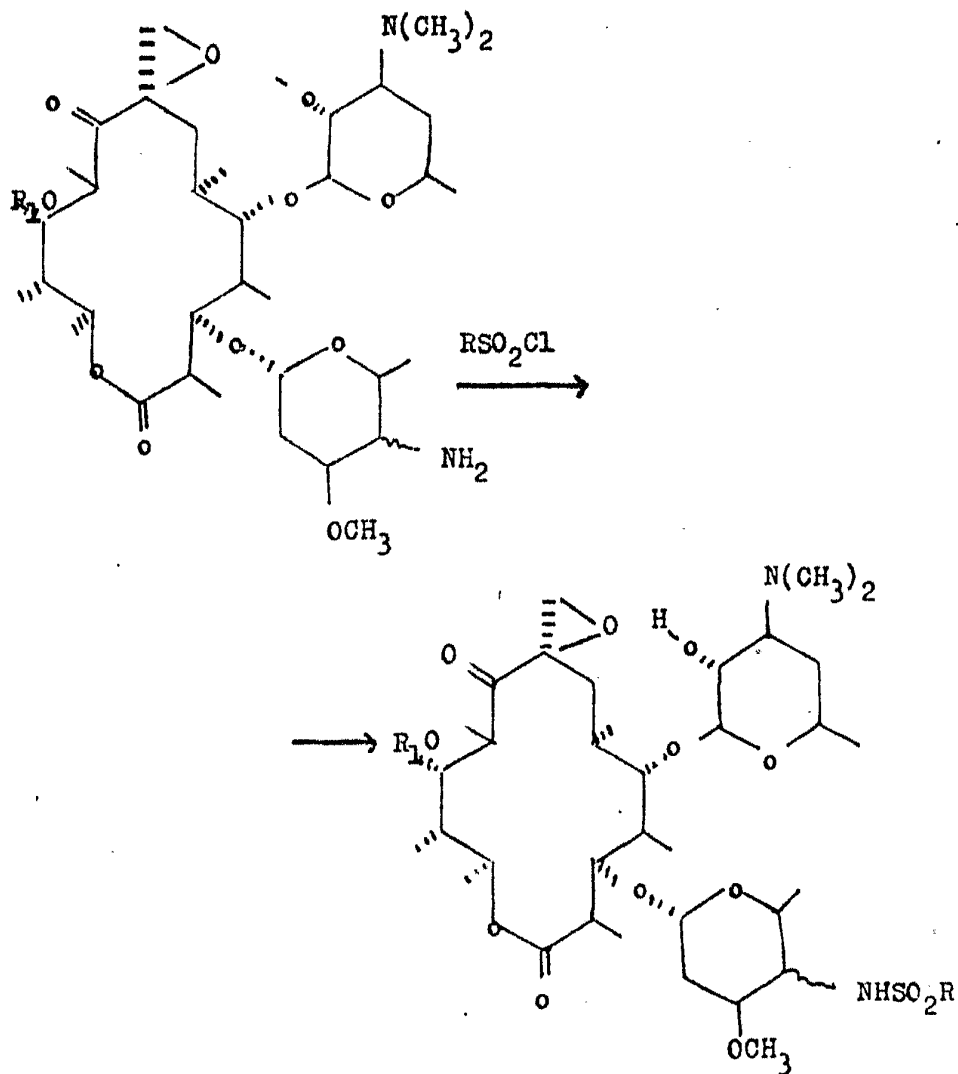
Los compuestos preferidos relacionados con 2 consisten de aquellos en donde R₂ es fenilo substituido, tienilo y tienilo substituido con alquilo, en donde el alquilo tiene de uno a dos átomos de carbono.

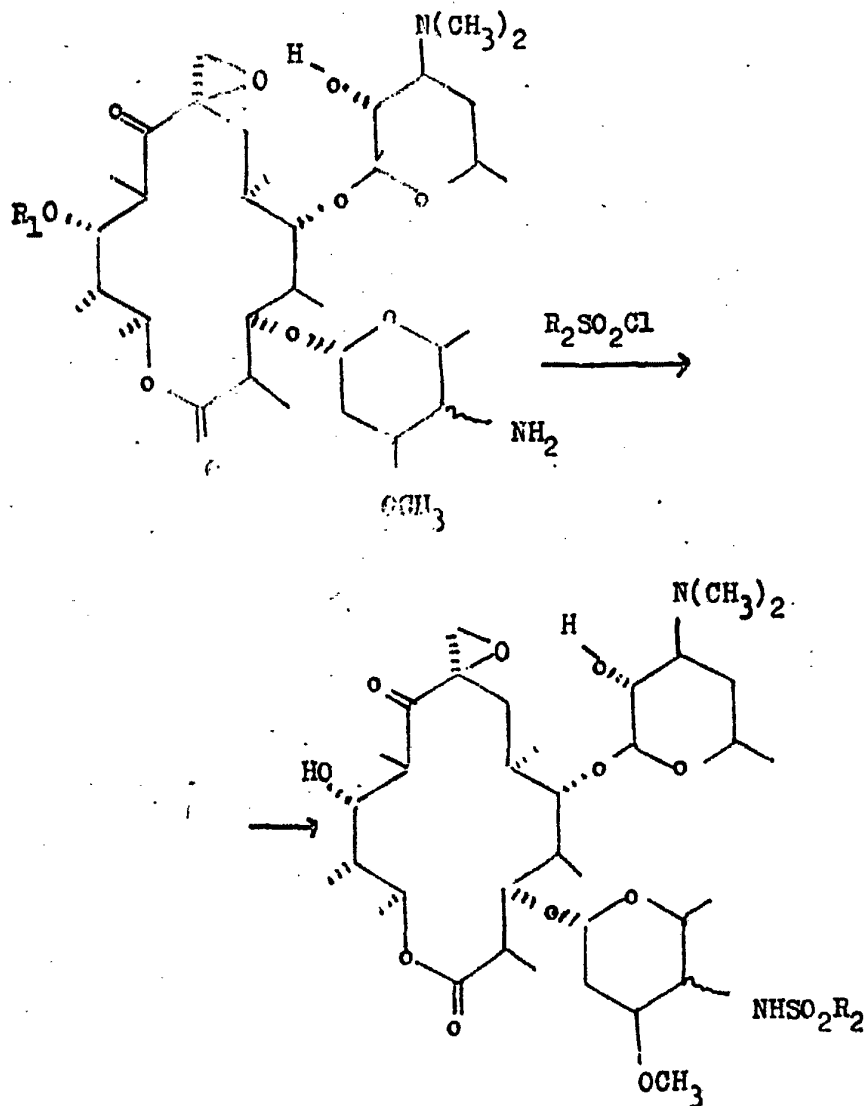
Los compuestos preferidos relacionados con 3 son aquellos en donde X e Y cada uno es hidrógeno y R₁ es acetilo.

Son preferidos entre estos compuestos debido a su utilidad antibacteriana 11-acetil-4"-deoxi-4"-(2-tienilsulfonilamino)oleandomicina, 11-acetil-4"-deoxi-4"-(3-tienilsulfonilamino)oleandomicina, 11-acetil-4"-deoxi-4"-(3-metil-2-tienilsulfonilamino)oleandomicina, 4"-deoxi-4"-(p-clorofenilsulfonilamino)oleandomicina, 4"-deoxi-4"-(2-tienilsulfánilamino)oleandomicina, 4"-deoxi-4"-(3-tienilsulfonilamino)oleandomicina, 4"-deoxi-4"-(3-metil-2-tienilsulfonil-amino)oleandomicina, 11-acetil-4"-deoxi-4"-(2-bromoetilsulfonil-amino)oleandomicina, 11-acetil-4"-deoxi-4"-(2-metiltioetilsulfonilamino)oleandomicina y 11-acetil-4"-deoxi-4"-(vinilsulfonilamino)oleandomicina.

De conformidad con el procedimiento para sintetizar los agentes antibacterianos derivados de 4"-deoxi-4"-sulfonil-amino-oleandomicina de las fórmulas 1 y 2, es ilustrativa la siguiente gráfica a partir de 4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina

o un derivado de 11-alcanoilo de la misma.





2

en donde R, R_1 y R_2 son como se ha definido anteriormente.

Las reacciones anteriormente identificadas se llevan a cabo entre una 4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina y un haluro de sulfonilo apropiado en presencia de un depurador de ácido en un solvente inerte en la reacción.

En la práctica, un mol de 4"-amino-oleandomicina se

pone en contacto con un mol del haluro de sulfonilo más tanto así como un exceso de 2 a 3 por ciento del haluro. El depurador de ácido que puede ser de naturaleza inorgánica u orgánica, se emplea hasta el grado de un mol más tanto así como un exceso del 4 al 6 por ciento.

El depurador puede consistir de hidróxidos, hidruros o carbonatos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo así como amina orgánica terciaria. Además, las aminas secundarias, tales como diisopropilamina, que están lo suficientemente impedidas de manera que no reaccionen con el reactivo de haluro de sulfonilo, se pueden emplear asimismo. La clase preferida del depurador es de ácido son las aminas terciarias. Es especialmente preferida dentro de esta clase la trietilamina.

El solvente inerte a la reacción que se usa en el procedimiento anteriormente mencionado puede ser uno que solubilice apreciablemente los reactivos y que no reaccione hasta ningún grado apreciable ya sea con los reactivos o con los productos formados. Son preferidos los solventes polares que son miscibles o inmiscibles en agua. Son especialmente preferidos el cloruro de metileno y acetona-agua.

Puesto que el calentamiento de las amino-oleandomicinas conduce a cierta descomposición, se prefiere que el procedimiento que conduce a 1 ó 2 se lleve a cabo a temperatura de 0° a 25°C. Es especialmente preferida la reacción que se lleva a cabo a temperatura ambiente.

El período de tiempo de reacción no es crítico y depende de la temperatura de reacción, la concentración y la reacción inherente de los reactivos de partida. Cuando las reacciones se lleven a cabo a temperatura ambiente a las concentraciones se mencionará a continuación, la reacción se completa esencialmente en un período de 2 a 48 horas.

La reacción, al completarse, puede tratarse de una o dos maneras, ambas de las cuales son conocidas por aquellas personas expertas en el ramo. El primer método de tratamiento consiste en añadir la mezcla reactiva al agua, seguido por separación del solvente inmiscible en agua, que contiene el producto deseado, y su remoción subsecuente para proporcionar un producto crudo. Cuando se emplea el solvente miscible en agua, como el solvente inerte a la reacción, el producto se extrae y la mezcla de reacción enfriada rápidamente con agua usando un solvente inmiscible en agua, tal como cloruro de metileno.

El segundo método de tratamiento consiste en la concentración de la mezcla de reacción hasta sequedad seguido por la extracción del producto de la sal que resulta de la base depuradora del subproducto de haluro de hidrógeno usando acetona. El extracto de acetona puede concentrarse para proporcionar el producto crudo.

El producto crudo o una solución de acetona del mismo, se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, un pro-

cedimiento bien conocido en el ramo o mediante recristalización

La preparación de agentes antibacterianos de la fórmula 3 en donde X e Y son un enlace de carbono a carbono y Z es hidrógeno, se preparan poniendo en contacto un mol de la 11-alcanoil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina apropiada con dos moles de cloruro de 3-bromoetansulfonilo y cuatro moles de la amina terciaria no impedida, tal como trietilamina.

La temperatura de reacción se mantiene a -78°C. durante el período de contacto y durante de una a dos horas del tiempo de reacción.

Los solventes apropiados para este procedimiento son iguales que aquellos que se emplean en el procedimiento para preparar los compuestos 1 y 2, con la restricción adicional de que los solventes no se congelen a la temperatura de reacción preferida. El solvente preferido es el cloruro de metileno.

La mezcla de reacción puede tratarse de la manera anteriormente descrita en el procedimiento que conduce a 1 y 2.

Además de ser un agente antibacteriano, las 11-alcanoil-4"-deoxi-4"-(vinilsulfonilamino)oleandomicinas que se prepararan mediante este procedimiento son también intermedios útiles que conducen a otros agentes antibacterianos mediante un procedimiento que se describirá a continuación.

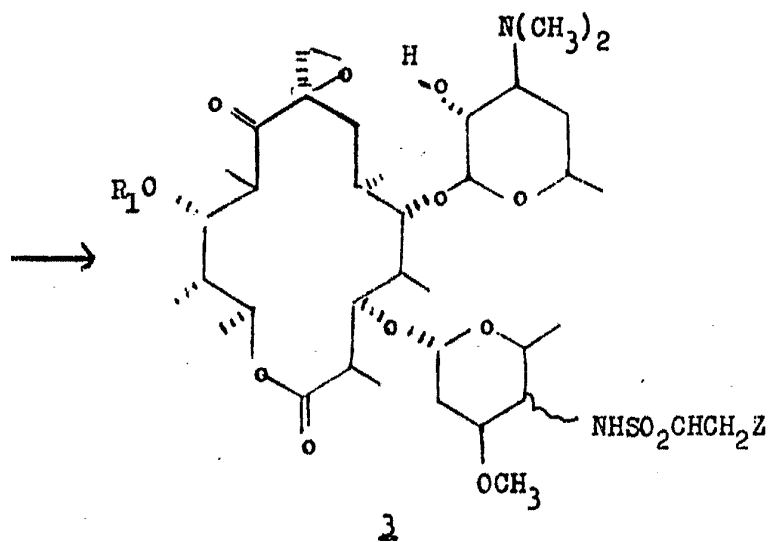
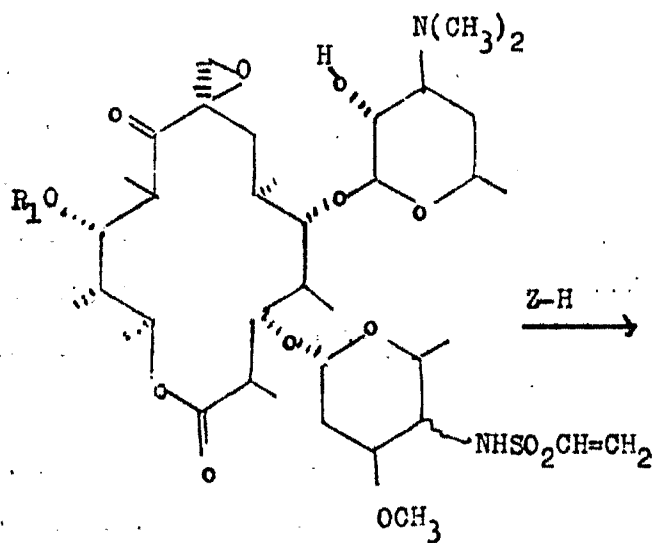
Cuando un mol de la 11-alcanoil-4"-deoxi-4"-amino-

oleandomicina apropiada se pone en contacto con de 5 a 7 moles de cloruro de beta-bromoetansulfonilo en presencia de 10 a 12 moles de la amina impedida, tal como 2,6-lutidina, a temperatura de aproximadamente -4° a 0°C . en un solvente inerte a la reacción, se obtiene la 11-alcanoil-4"-deoxi-4"-(beta-bromo-etilsulfonilamino)oleandomicina correspondiente (X,Y=H; Z=Br).

A una temperatura de reacción de aproximadamente 0°C . se prefiere un período de tiempo de reacción de 1 a 2 horas. El solvente preferido a estas temperaturas de reacción es el cloruro de metileno.

El producto se obtiene y se purifica mediante un procedimiento semejante a aquel descrito para la síntesis de los compuestos 1 y 2.

Los compuestos restantes representados mediante la fórmula 3 se preparan mediante la Adición de Michael de la amina apropiada o el mercaptano apropiado a la 11-alcanoil-4"-deoxi-4"-(vinilsulfonilamino)oleandomicina requerida, que se muestra de la siguiente manera:



En la práctica, el compuesto de vinilsulfonilamino se pone en contacto con un exceso molar de tres a diez veces de la amina o del mercaptano en el solvente inerte a la reacción, a temperaturas ambiente, durante de 12 a 48 horas. El

solvente debe llenar los requisitos que se han mencionado para la síntesis de 1 y 2. El solvente preferido es benceno.

Cuando se emplea un mercaptano como uno de los reactivos, se usa una base de amina terciaria o inorgánica para facilitar la reacción. Se prefiere que se emplee una cantidad molar de la base, por lo menos igual al compuesto de vinil-sulfonilamino. La base preferida es carbonato de potasio.

Al completarse la reacción, el producto se obtiene ya sea mediante remoción del solvente y el exceso del reactivo bajo presión reducida enfriando rápidamente la reacción en agua, seguido por separación de la fase orgánica y concentración de la misma hasta sequedad.

Los compuestos de 4"-amino de partida que se usan en la síntesis de los agentes antibacterianos de la presente invención, se sintetizan mediante oxidación de la oleandomicina natural, seguido por una aminación reductiva de la cetona resultante tal y como se describirá a continuación.

En la utilización de la actividad quimioterapéutica de aquellos compuestos de la presente invención, que forman sales, desde luego se prefiere usar las sales farmacéuticamente aceptables. Aún cuando la insolubilidad al agua, alta toxicidad o falta de naturaleza cristalina pueden ser inapropiadas ciertas especies de sal específicas o pueden ser menos deseables para usarse tal y como están en una aplicación farmacéutica determinada, las sales tóxicas insolubles en agua

se pueden convertir en las bases farmacéuticamente aceptables correspondientes mediante descomposición de la sal con una base apropiada 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, maléico, glucónico, aspártico, glutámico, piroglutámico y laurilsulfúrico.

Los derivados de 4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina novedosos que se describen en la presente exhiben una actividad in vitro contra una variedad de microorganismos grampositivos tales como Staphylococcus aureus y Streptococcus pyogenes y contra ciertos organismos gramnegativos, 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 cerebro-corazón, mediante la técnica de dilución en serie doble usual. Su actividad in vitro los hace útiles para aplicación tópica en la forma de ungüentos, cremas y preparaciones semejantes; para fines de esterilización, v. gr, utensilios en las salas de enfermos, y como agentes antimicrobianos industriales, por ejemplo, para el tratamiento del agua, control de cieno, con-

servación de pintura y de madera.

Para uso in vitro, v. gr., para aplicación tópica, frecuentemente será conveniente revolver el producto seleccionado con un portador farmacéuticamente aceptable tal como aceite vegetal o mineral, o una crema emoliente. De manera semejante, se pueden disolver o dispersar en portadores líquidos o un solvente, tal como agua, alcohol, glicoles o mezclas de los mismos, u otros medios inertes, farmacéuticamente aceptables; es decir, medios que no tienen un efecto perjudicial en el ingrediente activo. Para este objeto, por lo general será aceptable emplear concentraciones de los ingredientes activos de aproximadamente 0.01 por ciento a aproximadamente 10 por ciento en peso basándose en la composición total.

Además, muchos de los compuestos de esta invención son activos versus microorganismos Grampositivos mediante la vía de administración oral y/o parenteral en animales, incluyendo los seres humanos. Su actividad in vivo está más limitada con respecto a los organismos susceptibles y se determina mediante el procedimiento usual que consiste de inocular los ratones de un peso esencialmente uniforme con el organismo de prueba y tratar subsecuentemente los mismos oral o subcutáneamente, con el compuesto de prueba. En la práctica, los ratones, v. gr., 10, se administran de inoculación intraperitoneal de cultivos apropiadamente diluidos que contienen de aproximadamente 1 a 10 veces del DL_{100} (la concentración más

baja de los organismos que se requiere para producir un 100 por ciento de muertes). Las pruebas de control simultáneamente se llevan a cabo en donde los ratones exhiben el inóculo de diluciones más bajas como una comprobación de la variedad posible de la virulencia del organismo de prueba. El compuesto de prueba se administra mediante post-inoculación al 0.5 horas y se prepara a las 4, 24 y 48 horas después. Los ratones sobrevivientes se mantienen durante cuatro días después del último tratamiento y se observa el número de supervivientes.

Cuando se usa in vivo, estos compuestos novedosos pueden administrarse oral o parenteralmente, v. gr., mediante inyección subcutánea o intramuscular, a una dosificación de aproximadamente 1 miligramo por kilogramo, hasta aproximadamente 200 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo por día. La escala de dosificación conveniente es de aproximadamente 2 miligramos por kilogramos hasta aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo por día, y la escala preferida es de aproximadamente 2 miligramos por kilogramo hasta aproximadamente 50 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo por día. Los vehículos apropiados para inyección parenteral, pueden ser acuosos, tales como agua, salina isotónica, dextrosa isotónica, solución de Ringers o no acuosa, tal como aceites grasos, o de origen vegetal (aceites de semillas de algodón, aceite de cacahuate, de maíz, de ajonjolí) dimetilsulfóxido u otros vehículos no acuosos, que no interfieran con la eficiencia terapéutica de la preparación

y que no sean tóxicos en el volumen o proporción usado (glicerol, propilenglicol, sorbitol). Además, las composiciones apropiadas para preparación extemporánea de las soluciones antes de la administración se pueden elaborar ventajosamente. Estas composiciones pueden incluir diluyentes líquidos, por ejemplo, propilenglicol, carbonato de dietilo, glicerol, sobitol, etc.; agentes de estabilización, hialuronidasa, anestésicos locales y sales inorgánicas, para proporcionar las propiedades farmacológicas deseables. Estos compuestos también pueden combinarse con varios portadores inertes farmacéuticamente aceptables que incluyen 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 de aproximadamente 0.5 por ciento a aproximadamente 90 por ciento en peso de la composición total.

Se proporcionan los siguientes ejemplos únicamente con el fin de ilustración y no deben interpretarse como limitaciones de esta invención, ya que son posibles muchas variaciones sin desviarse del espíritu o alcance de la misma.

EJEMPLO 1

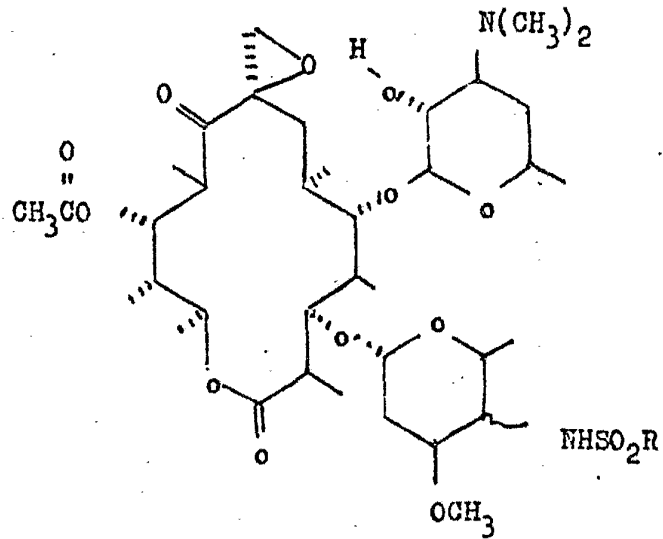
11-Acetil-4"-deoxi-4"-(2-tienilsulfonilamino)olean-
domicina

A 30 mililitros de cloruro de metileno seco se añaden 2.9 gramos (4.0 milimoles) de 11-acetil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina, 740 miligramos (4.1 milimoles) de cloruro de 2-tienilsulfonilo y 0.58 mililitros (4.2 milimoles) de trietilamina, y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vacía en 50 mililitros de agua y subsecuentemente se lava con una solución de salmuera saturada y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve bajo presión reducida y la espuma residual se purifica mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando acetona como el solvente y el eluato. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se concentran al vacío hasta sequedad, en cantidad de 1.3 gramos

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , $CDCl_3$):
2.03 (3H)s; 2.30 (6H)s, 2.63 (2H)d; 3.16 (3H)s y
6.8-7.8 (3H)m.

EJEMPLO 2

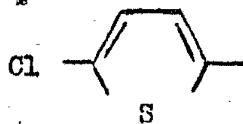
A partir de la 11-acetil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina y con el cloruro de sulfonilo apropiado y empleando el procedimiento del Ejemplo 1, se preparan los siguientes compuestos:



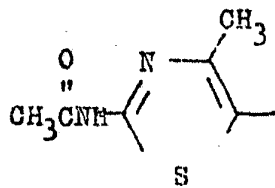
R

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

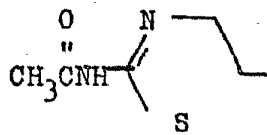
(δ , $CDCl_3$)



2.08 (3H)s, 2.30 (6H)s; 2.67 (2H)m;
3.23 (3H)s y 6.87 y 7.45 (2H)s.



2.09 (3H)s; 2.42 (6H)s; 2.70 (2H)m
y 3.26 (3H)s.

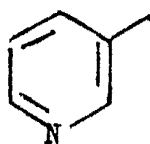


2.0 (3H)s; 2.33 (6H)s; 2.40 (3H)s;
2.66 (2H)d; 3.33 (3H)s y 7.86
(1H)s.

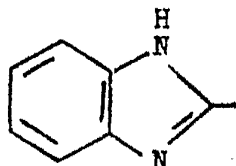
R

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

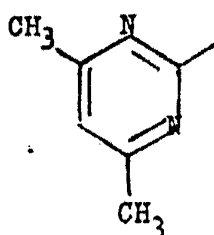
(δ , CDCl₃)



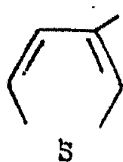
2.03 (3H)s, 2.33 (6H)s, 2.66 (2H)d;
3.03 (3H)s y 7.40-9.16 (4H)m.



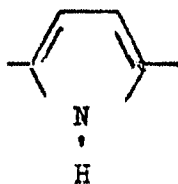
2.06 (3H)s; 2.36 (6H)s; 2.71 (2H)s;
3.28 (3H)s y 7.36-7.56 y 7.66-7.92 (4H)m.



2.08 (3H)s; 2.31 (6H)s; 2.59 (6H)s;
2.65 (2H)s; 3.01 (3H)s y 7.11 (1)s.

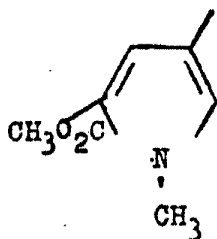


2.07 (3H)s; 2.32 (6H)s; 2.67 (2H)s;
3.20 (3H)s; 7.32 (1H)m; 7.43 (1H)m
y 8.02 (1H)m.



2.06 (3H)s; 2.29 (6H)s; 2.64 (2H)m;
3.26 (3H)s; 6.52 (1H)m; 6.77 (1H)m
y 7.29 (1H)m.

R ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR
.....(δ , CDCl_3).....



2.07 (3H)s; 2.62 (6H)s; 3.25 (3H)s;
3.83 (3H)s; 3.95 (3H)s y 7.30 (2H)m.



2.08 (3H)s; 2.31 (6H)s; 2.68 (2H)m;
3.25 (3H)s; 6.74 (1H)m; 7.48 (1H)m
y 8.00 (1H)m.

EJEMPLO 3

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 a partir del cloruro de sulfonilo requerido y la 11-alcanoil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina, para proporcionar los siguientes congéneres: 11-propionil-4"-deoxi-4"-(2-tienilsulfonilamino)-oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(2-acetamido-5-tiazolilsulfonilamino)-oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(2-benzimidazolilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(4,5-dimetil-2-pirimidinilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(4,6-dimetil-2-pirimidinilsulfonilamino)-oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(3-clororo-2-tienilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(4-cloro-2-tienilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-

deoxi-4''-(2-cloro-4-tienilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4''-deoxi-4''-(2-piridilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4''-deoxi-4''-(3-piridilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4''-deoxi-4''-(4-piridilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4''-deoxi-4''-(2-furilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4''-deoxi-4''-(2-pirrisulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4''-deoxi-4''-(1-metil-5-carbometoxi-3-pirrisulfonilamino)oleandomicina; y 11-propionil-4''-deoxi-4''-(3-tienilsulfonilamino)oleandomicina.

EJEMPLO 4

11-Acetil-4''-deoxi-4''-(p-clorofenilsulfonilamino)
oleandomicina

A una solución de 2.91 gramos (4.0 milimoles) de 11-acetil-4''-deoxi-4''-aminocoleandomicina y 528 microlitros (4.2 milimoles) de trietilamina en 20 mililitros de cloruro de metileno se añaden en porciones 865 miligramos (4.1 milimoles) de cloruro de p-clorofenilsulfonilo, y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad al vacío y el residuo se trata con 10 mililitros de acetona. La suspensión se filtra, y el material filtrado se cromatografía en 160 gramos de gel de sílice usando acetona como el elua-

to. Las fracciones 51 a 63 que consisten cada una de 10 mililitros se recogen y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 857 miligramos del producto puro. Las fracciones 42 a 52 y 64 a 92 rindieron 1.21 gramos de un producto menos puro.

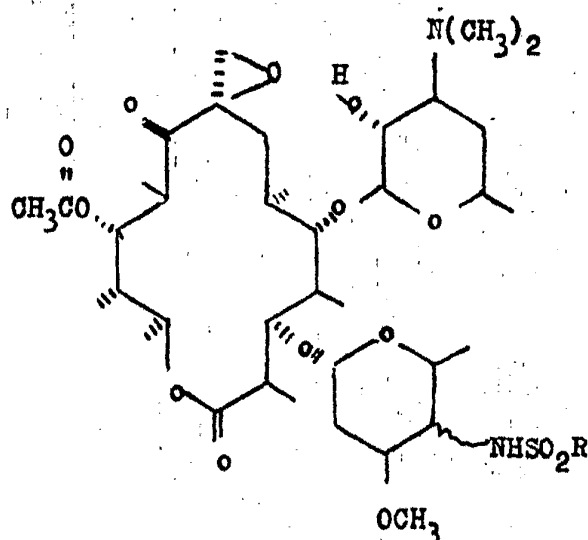
ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , CDCl_3):

2.13 (3H)s; 2.36 (6H)s; 2.73 (2H)d; 3.13 (3H)s y
7.3 - 8.2 (4H)c.

De manera semejante, 20 gramos de 11-acetil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina, 7.24 gramos de cloruro de p-clorofenilsulfonilo y 5.36 gramos de trietilamina en un sistema de solvente que consiste de 350 mililitros de acetona y 350 mililitros de agua, proporcionó 17.1 gramos del producto deseado que se cristalizó de la mezcla de reacción, de temperatura de fusión de 202° a 203.5°C. La muestra analítica se recristalizó de etanol y agua.

EJEMPLO 5

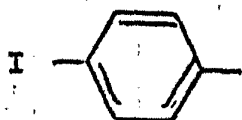
Empleando el Ejemplo de procedimiento 4 y comenzando con el cloruro de sulfonilo requerido y la 11-acetil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina, se preparan los siguientes compuestos:



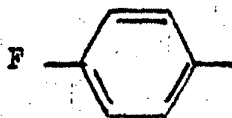
R

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

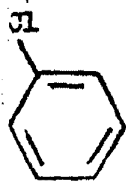
(δ , $CDCl_3$)



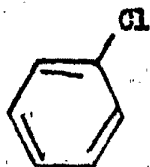
2.08 (3H)s; 2.33 (6H)s; 2.70 (2H)d;
3.11 (3H)s; y 7.5-8.2 (4H)c.



2.08 (3H)s, 2.30 (6H)s; 2.66 (2H)d;
3.06 (3H)s y 7.0-8.4 (4H)m.



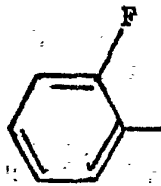
2.03 (3H)s; 2.33 (6H)s; 2.66 (2H)d;
3.10 (3H)s; y 7.3-8.0 (4H)m.



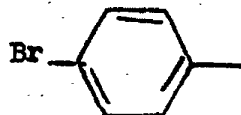
2.03 (3H)s; 2.33 (6H)s; 2.63 (2H)d;
3.23 (3H)s y 7.2-8.4 (4H)m.

R

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR
(δ , CDCl₃)



2.13 (3H)s; 2.35 (6H)s; 2.70 (2H)d;
2.90 (3H)s y 7.0-8.2 (4H)m.



2.10 (3H)s; 2.33 (6H)s; 2.66 (2H)d;
3.10 (3H)s y 7.5-7.93 (4H)m.

EJEMPLO 6

Se repite de nuevo el procedimiento del Ejemplo 4 comenzando con el cloruro de sulfonilo apropiado y la 11-alcanoi-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina para proporcionar los siguientes productos: 11-propionil-4"-deoxi-4"-(p-clorofenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(m-bromofenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(m-fluofenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(m-yodofenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(p-fluofenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(p-bromofenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(m-yodofenilsulfonilamino)oleandomicina y 11-acetil-4"-deoxi-4"-(p-bromofenilsulfonilamino)

oleandomicina.

EJEMPLO 7

II-Acetil-4"-deoxi-4"-(p-tolilsulfonilamino)oleandomicina

Una solución de 2.9 gramos (4.0 milimoles) de 11-acetil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina, 780 miligramos (4.1 milimoles) de cloruro de p-tolilsulfonilo y .58 mililitros (4.2 milimoles) de trietilamina en 30 mililitros de cloruro de metileno se agitan a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfría rápidamente en 50 mililitros de agua y la capa orgánica separada se lava con una solución saturada de salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve al vacío y la espuma de color amarillo residual se cromatografía en 200 gramos de gel de sílice en una columna de 3 centímetros de diámetro. El producto se eluye de la columna con acetona y se recoge en fracciones de 10 mililitros. Aquellas fracciones que contienen el producto puro, tal y como se demuestra mediante los resultados del ensayo de cromatografía de capa delgada, se combinan y se concentran hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar 1.3 gramos.

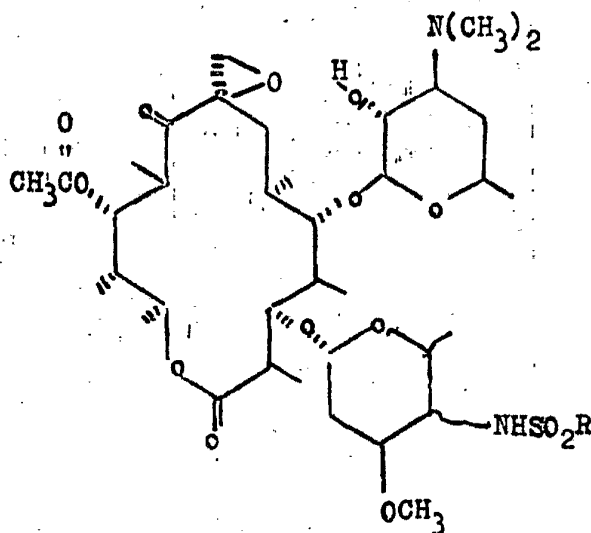
ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , CDCl_3):

2.06 (3H)s; 2.33 (6H)s; 2.46 (2H)d; 2.73 (3H)s

y 7.1-8.2 (4H)m.

EJEMPLO 8

Se repite el procedimiento del Ejemplo 7 comenzando con el cloruro de sulfonilo apropiado y la 11-acetil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina, para proporcionar los siguientes compuestos:



R

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

(δ ; CDCl₃)

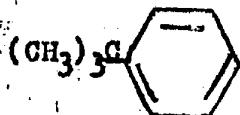


2.03 (3H)s; 2.30 (6H)s; 2.66
(2H)d; 3.06 (3H)s; 3.83 (3H)s;
y 6.8-8.2 (4H)m.

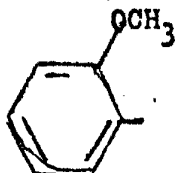
R

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLERR

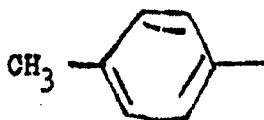
(δ ; CDCl_3)



2.03 (3H)s; 2.33 (6H)s; 2.66
(2H)d; 3.06 (3H)s, y 7.3-8.0 (4H)m.



2.08 (3H)s; 2.30 (6H)s; 2.66
(2H)d; 2.83 (3H)s; 4.03 (3H)s;
y 6.8-8.2 (4H)m.



2.06 (3H)s; 2.30 (6H)s; 2.43
(3H)s; 3.10 (3H)s; 2.66 (2H)d;
7.23-7.40 (2H)d; y 7.76-7.93
(2H)d.

EJEMPLO 9

Comenzando con la 11-alcanoil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina y el cloruro de sulfonilo apropiado y empleando el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizan los siguientes análogos: 11-acetil-4"-deoxi-4"-(*m*-tolilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(*p*-metoxifenilsulfonilamino)-oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(*m*-metoxifenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(*p*-tolilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(*p*-isopropilfenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-

deoxi-4"-(o-etilfenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(o-n-propil)-fenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(p-n-butil)-fenilsulfonilamino)oleandomicina; y 11-propionil-4"-deoxi-4"-(p-n-butil)-fenilsulfonilamino)oleandomicina.

EJEMPLO 10

11-Acetil-4"-deoxi-4"-fenilsulfonilamino-oleandomicina

A una solución de 2.91 gramos (4.0 milimoles) de 11-acetil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina y 424 miligramos (4.2 milimoles) de trietilamina en 30 mililitros de cloruro de metileno y enfriada en un baño de hielo, se añaden 722 miligramos (4.1 milimoles) en cloruro de bencensulfonilo. Después de 10 minutos, el baño se remueve y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfría rápidamente con 50 mililitros de agua y la capa orgánica se lava con una solución de salmuera saturada y se seca sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente proporciona el producto crudo que se purifica adicionalmente mediante cromatografía sobre 160 gramos de gel de sílice usando acetona como el eluato. Las fracciones (de 10 mililitros cada una) 61 a 93, que contienen el producto crudo, tal y como se determina mediante cromatografía de capa delgada, se combinan y se concentran para secarse bajo presión reducida a fin de proporcionar 1.5 gramos del producto deseado.

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , CDCl_3):

2.06 (3H)s; 2.30 (6H)s; 2.63 (2H)d; 3.06 (3H)s;
y 7.3-8.2 (5H)m.

Se preparan también mediante el procedimiento del Ejemplo 10 cuando se emplean los materiales de partida apropiados los siguientes:

11-acetil-4"-deoxi-4"-(2-naftilsulfonilamino)oleandomicina

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , CDCl_3):

2.03 (3H)s; 2.26 (6H)s; 2.65 (2H)d; 2.96 (3H); y
7.4-8.6 (7H)m; y

11-acetil-4"-deoxi-4"-bencil sulfonil amino-oleandomicina

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , CDCl_3):

2.00 (3H)s; 2.30 (6H)s; 2.63 (2H)d; 3.46 (3H)s;
4.33 (2H)s; y 7.36 (5H)s.

EJEMPLO 11

11-Acetil-4"-deoxi-4"-(p-benciloxicarbonilfenilsulfonil-amino)oleandomicina

Una solución de 2.55 gramos (3.5 milimoles) de 11-acetil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina, 1.12 gramos (3.6 milimoles) de cloruro de p-benciloxicarbonilfenilsulfonilo y 379 miligramos (3.75 milimoles) de trietilamina en 25 mililitros de cloruro de metileno. se agitan a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se remueve al vacío y el residuo se tritura en 10 mililitros de acetona. Los sólidos

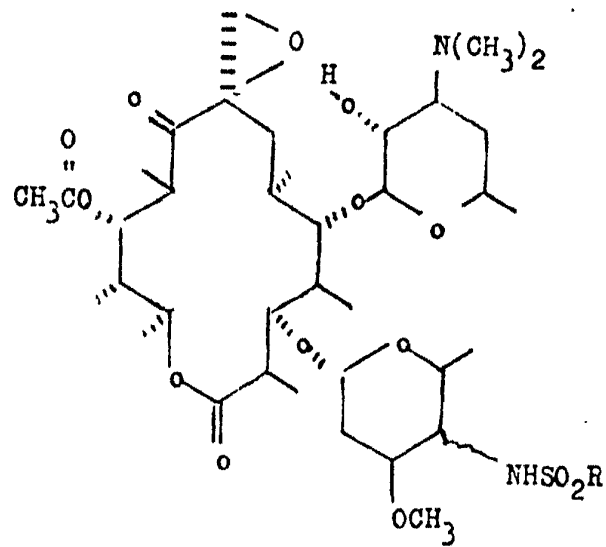
se filtran y el material filtrado se cromatografía sobre 280 gramos de gel de sílice usando acetona como el eluato- y los tamaños de fracción de 10 mililitros. Las fracciones 90 a 203, que de acuerdo con la cromatografía de capa delgada contiene la mayoría del producto crudo, se combina y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 1.25 gramos del producto deseado.

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , CDCl_3):

2.04 (3H)s; 2.30 (6H)s; 2.66 (2H)d; 3.01 (3H)s;
5.48 (2H)s; 7.50 (5H)s; y 8.03-8.53 (4H)m.

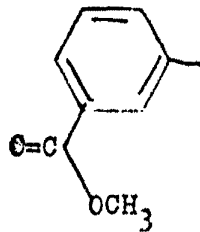
EJEMPLO 12

Comenzando con el cloruro de sulfonilo y la 11-acetil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina apropiadas, y empleando el procedimiento del Ejemplo 11, se proporcionan los siguientes compuesto:

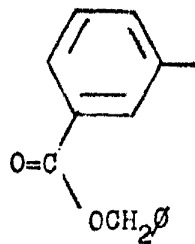


R

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR
(δ ; CDCl₃)

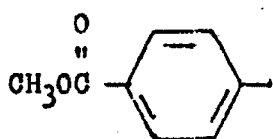


2.06 (3H)s; 2.30 (6H)s; 2.66
(2H)d; 3.03 (3H)s; 3.96 (3H)
s; y 7.3-9.0 (4H)m.



2.05 (3H)s; 2.30 (6H)s; 2.65
(2H)d; 3.01 (3H)s; 5.43 (2H)d;
7.46 (5H)s; y 7.33-8.70 (4H)m.

R ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR
.....(δ , CDCl₃)



2.06 (3H)s; 2.30 (6H)s; 2.66
(2H)d; 3.06 (3H)s; 4.0 (3H)s;
y 7.8-8.4 (4H)m.

EJEMPLO 13

De nuevo se repite el procedimiento del Ejemplo 11 comenzando con la 11-alcanoil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina y cloruro de sulfonilo requeridos para proporcionar los siguientes compuestos: 11-acetil-4"-deoxi-4"-(o-benciloxicarbonilfenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(p-metoxicarbonilfenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(m-benciloxicarbonilfenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(p-benciloxicarbonilfenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(o-metoxicarbonilfenilsulfonilamino)oleandomicina; y 11-propionil-4"-deoxi-4"-(o-benciloxicarbonilfenilsulfonilamino)oleandomicina.

EJEMPLO 14

11-Acetil-4"-deoxi-4"-(p-carboxifenilsulfonilamino)
oleandomicina

Una suspensión de 400 miligramos de paladio sobre carbono al 10 por ciento en 40 mililitros de acetato de etilo que contiene 800 miligramos de 11-acetil-4"-deoxi-4"-(p-benciloxicarbonilfenilsulfonilamino)oleandomicina se agita en una atmósfera de hidrógeno a una presión inicial de 3.515 kilogramos por centímetro cuadrado a temperatura ambiente durante dos horas. Se agregan 250 miligramos adicionales del catalizador y la reacción se continua durante 2 horas. El catalizador agotado se filtra y el solvente se remueve al vacío para proporcionar 450 miligramos del producto deseado.

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , CDCl_3):

2.06 (3H)s; 2.86 (6H)s; 2.68 (2H)d; 3.30 (3H)s; y
7.5-8.4 (4H)m.

EJEMPLO 15

Comenzando con la 11-alcanoil-4"-deoxi-4"-(benciloxicarbonilfenilsulfonilamino)oleandomicina apropiada que se describe en el Ejemplo 12 y en el Ejemplo 13, y empleando el procedimiento del Ejemplo 14, se preparan los siguientes compuestos: 11-acetil-4"-deoxi-4"-(m-carboxifenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(p-carboxifenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(m-carboxifenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(p-carboxifenilsulfonilamino)oleandomicina; y 11-propionil-4"-deoxi-4"-

(o-carboxifenilsulfonilamino)oleandomicina.

EJEMPLO 16

11-Acetil-4"-deoxi-4"-(o-nitrofenilsulfonilamino)olean-
domicina

Cinco gramos (6.8 milimoles) de 11-acetil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina, 1.5 gramos (7.0 milimoles) de cloruro de o-nitrobencensulfonilo y .98 mililitros de trietilamina se combinan en 50 mililitros de cloruro de metileno y se agitan a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfría rápidamente con un volumen igual de agua y la fase orgánica se lava con una solución de salmuera saturada y se seca sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente bajo presión reducida proporciona producto crudo, como una espuma. El producto se purifica mediante cromatografía en 140 gramos de gel de sílice en una columna de 3 centímetros de diámetro usando acetona como el eluato. Las fracciones 20 a 30, que consisten de 50 mililitros cada una, se recogen, se combinan y se concentran hasta sequedad para proporcionar 3.4 gramos del compuesto deseado.

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , $CDCl_3$):

2.10 (3H)s; 2.33 (6H)s; 4.36 (2H)d; 2.90 (3H)s;
y 7.4-8.4 (4H)m.

De manera semejante, cuando se emplean los mate-

riales de partida apropiados y se repite el procedimiento anteriormente citado, se preparan los siguientes compuestos:

11-acetil-4"-deoxi-4"-(m-nitrofenilsulfonilamino)
oleandomicina

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , $CDCl_3$):

2.06 (3H)s; 2.30 (6H)s; 2.66 (2H)d; 3.06
(3H)s; y 7.4-9.0 (4H)m y

11-acetil-4"-deoxi-4"-(p-nitrofenilsulfonilamino)olean-
domicina

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , $CDCl_3$):

2.10 (3H)s; 2.35 (6H)s; 2.68 (2H)d; 3.06 (3H)s;
y 8.0-8.6 (4H)m.

EJEMPLO 17

11-Acetil-4"-deoxi-4"-(p-hidroxifenilsulfonilamino)
oleandomicina

Una solución de 2.55 gramos (3.5 milimoles) de 11-acetil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina, 701 miligramos (3.65 milimoles) de cloruro de p-hidroxifenilsulfonilo y 51.8 microlitros en 25 mililitros de cloruro de metileno se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. El solvente se remueve al vacío y el residuo se trata con 10 mililitros de acetona. Los materiales insolubles se filtran y el material filtrado se cromatografía sobre 200 gramos de gel de sílice usando

acetona como el eluato. Las fracciones 116 a 175 de acuerdo con la cromatografía de capa delgada contienen el producto puro, se combinan y se concentran hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar 550 miligramos del producto deseado.

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , $CDCl_3$):

2.0 (3H)s; 2.33 (6H)s; 2.68 (2H)d; 3.06 (3H)s; y
6.6-8.0 (4H)m.

EJEMPLO 18

Comenzando con la 11-alcanoil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina y cloruro de sulfonilo requeridos y empleando el procedimiento del Ejemplo 17, se preparan los siguientes compuestos: 11-acetil-4"-deoxi-4"-(m-hidroxifenilsulfonilamino)-oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(p-hidroxifenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(m-hidroxifenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(o-hidroxifenilsulfonilamino)oleandomicina; y 11-propionil-4"-deoxi-4"-(o-hidroxifenilsulfonilamino)oleandomicina.

EJEMPLO 19

11-Acetil-4"-deoxi-4"-(m-carboxamidofenilsulfonilamino)
oleandomicina

A 20 mililitros de cloruro de metileno que contiene 2.91 gramos (4.0 milimoles) de 11-acetil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina y 434 miligramos (4.2 milimoles) de trietilamina se añaden 898 miligramos (4.1 milimoles) de cloruro de m-carboxamidofenilsulfonilo y la mezcla de reacción resultante se agita durante 48 horas. El solvente se remueve al vacío y el residuo se trata con 25 mililitros de acetona. El hidrocioruro de trietilamina se filtra y el material filtrado se cromatografía sobre 160 gramos de gel de sílice. Las fracciones que contienen 50 mililitros, cada una se recogen y se examinan mediante cromatografía de capa delgada para determinar la pureza del producto. Las fracciones 66 a 93 se combinan y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 800 miligramos del producto deseado.

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (0 CDCl₃):

2.06 (3H)s; 2.33 (6H)s; 2.70 (2H)s; 3.10 (3H)s;
y 7.4-9.0 (4H)m.

EJEMPLO 20

Se repite el procedimiento del Ejemplo 19 comenzando con la 11-alcanoil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina y cloruro de sulfonilo apropiados para proporcionar los siguientes congéneres: 11-propionil-4"-deoxi-4"-(m-carboxamidofenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(o-

carboxamidofenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(p-carboxamidofenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(p-carboxamidofenilsulfonilamino)oleandomicina; y 11-propionil-4"-deoxi-4"-(p-carboxamidofenilsulfonilamino)oleandomicina.

EJEMPLO 21

11-Acetil-4"-deoxi-4"-(p-acetamidofenilsulfonilamino)oleandomicina

Una solución de 2.91 gramos (4.0 milimoles) de 11-acetil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina, 955 miligramos (4.1 milimoles) de cloruro de p-acetamidofenilsulfonilo y 424 miligramos (4.2 milimoles) de trietilamina en 20 mililitros de cloruro de metileno se agita durante 48 horas, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida hasta formar una espuma que luego se trata con 10 mililitros de acetona. El hidrocioruro de trietilamina insoluble se filtra y el material filtrado se cromatografía sobre 160 gramos de gel de sílice usando acetona como el eluato. Las fracciones 42 2 86 $\frac{1}{2}$ que de acuerdo con la cromatografía de capa delgada contenían la mayoría del producto puro, se combinan y se concentran al vacío para proporcionar 1.2 gramos del producto deseado.

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , CDCl_3):

2.06 (3H)s; 2.23 (3H)s; 2.35 (6H)s; 2.70 (2H)s;
3.13 (3H)s; y 7.6-6.2 (4H)m.

EJEMPLO 22

Se repite el procedimiento del Ejemplo 21 empleando como los reactivos de partida la 11-alcanoil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina apropiada y el cloruro de sulfonilo requerido para proporcionar los siguientes compuestos: 11-propionil-4"-deoxi-4"-(p-acetamidofenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(o-acetamidofenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(m-acetamidofenilsulfonilamino)oleandomicina; y 11-propionil-4"-deoxi-4"-(o-acetamidofenilsulfonilamino)oleandomicina.

EJEMPLO 23

11-Acetil-4"-deoxi-4"-(p-cianofenilsulfonilamino)
oleandomicina

Una solución de 2.55 gramos (3.5 milimoles) de 11-acetil-4"-deoxi-4"-aminooleandomicina. 734 miligramos (3.65 milimoles) de cloruro de p-cianofenilsulfonilo y 518 microlitros (3.75 milimoles) de trietilamina en 25 mililitros de cloruro de metileno se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se remueve al vacío y el residuo se trata con 10 mililitros de acetona. Los productos insolubles

se filtran y el material filtrado se cromatografía en 120 gramos de gel de sílice usando acetona como el eluato y recogiendo las fracciones de 10 mililitros cada una. Las fracciones 47 a 83 se combinan y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 281 miligramos del producto deseado.

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , CDCl_3):

2.10 (3H)s; 2.36 (6H)s; 2.71 (2H)d; 3.06 (3H)s;
y 7.7-8.4 (4H)m.

EJEMPLO 24

Comenzando con la 11-alcanoil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina y el doruro de cianobencensulfonilo requerido y empleando el procedimiento del Ejemplo 23, se sintetizan los siguientes compuestos: 11-acetil-4"-deoxi-4"-(m-cianofenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(o-cianofenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(p-cianofenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(o-cianofenilsulfonilamino)oleandomicina; y 11-propionil-4"-deoxi-4"-(m-cianofenilsulfonilamino)oleandomicina.

EJEMPLO 25

11-Acetil-4"-deoxi-4"-(p-trifluometilfenilsulfonilamino)
oleandomicina

A una solución de 2.55 gramos (3.5 milimoles) de 11-acetil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina y 518 microlitros (3.75 milimoles) de trietilamina en 25 mililitros de cloruro de metileno se añaden 891 miligramos (3.65 milimoles) de cloruro de p-trifluometilfenilsulfonilo y la mezcla de reacción resultante se agita durante 18 horas. El solvente se remueve bajo presión reducida y el residuo se tritura con 15 mililitros de acetona. Los sólidos se filtran y el material filtrado se cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 287 miligramos del producto deseado.

EFECTO DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (δ , $CDCl_3$):

2.03 (3H)s; 2.31 (6H)s; 2.63 (2H)d; 3.40 (3H)s; y
7.15-8.3 (4H)m.

EJEMPLO 26

Se repite el procedimiento del Ejemplo 25 comenzando con los reactivos apropiados para proporcionar los siguientes congéneres: 11-propionil-4"-deoxi-4"-(m-trifluometilfenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(p-trifluometilfenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(m-trifluometilfenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(p-trifluometilfenilsulfonilamino)oleandomicina; y 11-propionil-4"-deoxi-4"-(p-trifluometilfenilsulfonilamino)oleandomicina.

EJEMPLO 27

11-Acetil-4"-deoxi-4"-(2,2,2-trifluoetilsulfonilamino)
oleandomicina

Una solución de 2.55 gramos (3.5 milimoles) de 11-acetil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina, 666 miligramos (3.65 milimoles) de cloruro de 2,2,2-trifluoetilsulfonilo y 379 miligramos (3.75 milimoles) de trietilamina en 25 mililitros de cloruro de metileno se agita durante 30 horas a temperatura ambiente. Se agregan 333 miligramos adicionales del cloruro de sulfonilo y 270 microlitros de trietilamina y la agitación se continuó durante 4 horas. El solvente luego se remueve al vacío y el residuo se trata con 20 mililitros de acetona. Los sólidos se filtran y el material filtrado se cromatografía sobre 110 miligramos de gel de sílice usando acetona como el eluato y tomando fracciones de 10 mililitros. Las fracciones 50 a 80 se combinan y se concentran para proporcionar 385 miligramos del producto deseado.

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , CDCl_3):

2.06 (3H)s; 2.26 (6H)s; 2.60 (2H)d; y 3.36 (3H)s.

De manera semejante comenzando con la 11-propionil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina en vez del éster de 11-acetilo y empleando el procedimiento anteriormente citado, se prepara la 11-propionil-4"-deoxi-4"-(2,2,2-trifluoetilsulfonilamino)oleandomicina.

EJEMPLO 28

11-Acetil-4"-deoxi-4"-(metilsulfonilamino)olean-
domicina

Una solución de 2.91 gramos (4.0 milimoles) de 11-acetil-4"-deoxi-4"-aminocleandomicina, 467 miligramos (4.1 milimoles) de cloruro de metilsulfonilo y 424 miligramos (4.2 milimoles) de trietilamina en 25 mililitros de cloruro de metileno se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se remueve bajo presión reducida y el residuo se trata con 20 mililitros de acetona. El hidroccloruro de trietilamina se filtra y el material filtrado que contiene el producto se cromatografía en 180 gramos de gel de sílice usando acetona como el solvente y tomando fracciones de 6 mililitros. Las fracciones 67 a 133 se combinan y se concentran al vacío para proporcionar 1.2 gramos del producto deseado.

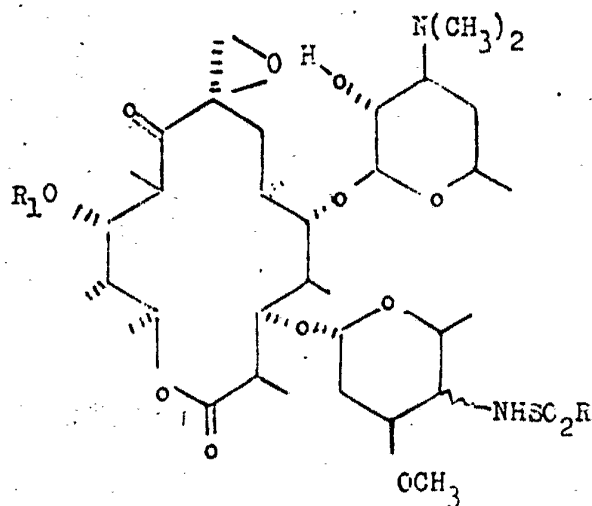
ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , $CDCl_3$):

2.06 (3H)s; 2.28 (6H)s; 3.06 (3H)s, 2.61 (2H)d;
y 8.40 (3H)s.

EJEMPLO 29

Comenzando con haluro de alquilsulfonilo requerido y la 11-alcanoil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina, requerida,

y empleando el procedimiento del Ejemplo 28, se sintetizan los siguientes compuestos:



R_1

R

CH_3CO-

C_2H_5-

CH_3CO-

$n-C_3H_7-$

CH_3CO-

$i-C_3H_7-$

CH_3CH_2CO-

CH_3-

CH_3CH_2CO-

C_2H_5-

CH_3CH_2CO-

$n-C_3H_7-$

CH_3CH_2CO-

$i-C_3H_7-$

11-Acetil-4"-deoxi-4"-(3,4-diclorofenilsulfonilamino)
oleandomicina

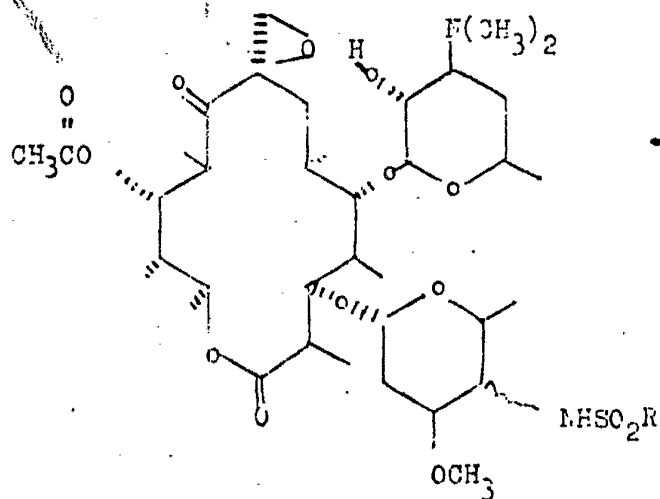
11-acetil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina (2.9 gramos, 4.0 milimoles), 1.0 gramo (4.1 milimoles) de cloruro de 3,4-diclorofenilsulfonilo y .57 mililitros (4.2 milimoles) de trietilamina se combinan en 30 mililitros de cloruro de metileno y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfría rápidamente con 50 mililitros de agua, y la fase orgánica se lava con una solución de salmuera saturada y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve al vacío y el residuo se cromatografía en 150 gramos de gel de sílice usando acetona como el eluato. Aquellas fracciones que contienen el producto, tal y como se indica mediante cromatografía de capa delgada, se combinan y se concentran hasta sequedad para proporcionar 1.3 gramos del producto deseado.

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , $CDCl_3$):

2.0 (3H)s; 2.30 (6H)s; 2.60 (2H)d; 3.06 (3H)s; y
7.2-8.1 (3H)m.

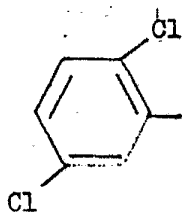
EJEMPLO 31

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30, y comenzando con reactivos apropiados, se preparan los compuestos indicados:

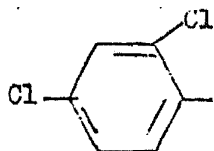


R

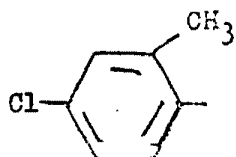
ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR
(δ , CDCl₃)



2.0 (3H)s; 2.36 (6H)s; 2.70
(2H)d; 3.33 (3H)s; y 7.3-
8.6 (3H)m.



2.10 (3H)s; 2.31 (6H)s; 2.66
(2H)d; 3.30 (3H)s, y 7.2-
8.4 (3H)m.

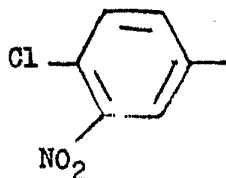


2.03 (3H)s; 2.30 (6H)s; 2.66
(3H)s; 3.10 (3H)s; y 7.1-
8.1 (3H)m*.

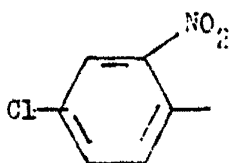
R

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

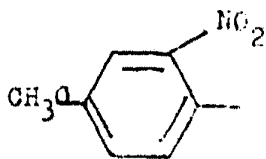
(δ , CDCl₃)



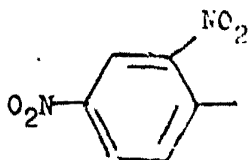
2.06 (3H)s; 2.33 (6H)s; 2.70
(2H)d; 3.13 (3H)s; y 7.4-
8.6 (3H)m.



2.06 (3H)s; 2.40 (6H)s; 2.66
(2H)d; 3.25 (3H)s; y 7.2-
8.6 (3H)m*.



2.06 (3H)s; 2.33 (6H)s; 2.63
(2H)d; 2.81 (3H)s; 3.63 (3H)s;
y 7.0-8.2 (3H)m*.



2.06 (3H)s; 2.36 (6H)s; y
8.4-9.0 (3H)m*.

* Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: DMSO/CDCl₃

EJEMPLO 32

Se repite nuevamente el procedimiento del Ejemplo

30 comenzando con la 11-alcanoil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina y cloruro de sulfonilo requerido para proporcionar los siguientes análogos: 11-acetil-4"-deoxi-4"-(2,6-diclorofenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(4-metil-2-clorofenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(2-metil-5-clorofenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(2-nitro-4-clorofenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(3-nitro-4-clorofenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(3-nitro-5-clorofenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(3-metoxi-5-nitrofenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(3-nitro-4-metilfenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(3,5-dinitrofenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(2,6-dimetoxifenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(2,4-dimetoxifenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(2-metil-5-metoxifenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(2,3-dimetilfenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(2,4-dimetilfenilsulfonilamino)oleandomicina; y 11-acetil-4"-deoxi-4"-(3-nitro-4-metilsulfonilamino)oleandomicina.

EJEMPLO 33

11-Acetil-4"-deoxi-4"-(2,3,4-triclorofenilsulfonilamino)oleandomicina

Una solución de 2.9 gramos (4.0 milimoles) de 11-acetil-4"-deoxi-4"-aminoleandomicina, 1.15 gramos (4.1 milimoles) de cloruro de 2,3,4-triclorofenilsulfonilo y .57 mililitros (4.2 milimoles) de trietilamina en 30 mililitros de cloruro de metileno se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La capa orgánica se lava con agua (una vez 50 mililitros) y una solución de salmuera saturada (una vez 50 mililitros) y se seca subsecuentemente sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve al vacío y el residuo se remueve al vacío y el residuo se cromatografía en 150 gramos de gel de sílice usando acetona como el solvente, tomando fracciones de 7 mililitros cada una. Las fracciones 60 a 100 se combinan y se concentran para proporcionar 800 miligramos del producto deseado.

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , CDCl_3): 2.06 (3H)s; 2.33 (6H)s; 2.63 (2H)d; 3.2 (3H)s; y 7.2-8.2 (2H)m.

De manera semejante y comenzando con los reactivos apropiados y siguiendo el procedimiento anteriormente citado, se sintetizan los siguientes compuestos: 11-acetil-4"-deoxi-4"-(3,4,5-triclorofenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-2,4,6-triclorofenilsulfonilamino)oleandomicina; y 11-acetil-4"-deoxi-4"-(2,3,5-triclorofenilsulfonilamino)oleandomicina.

EJEMPLO 34

11-Acetil-4"-deoxi-4"-(2-hidroxi-3,5-diclorofenilsulfonilamino)oleandomicina

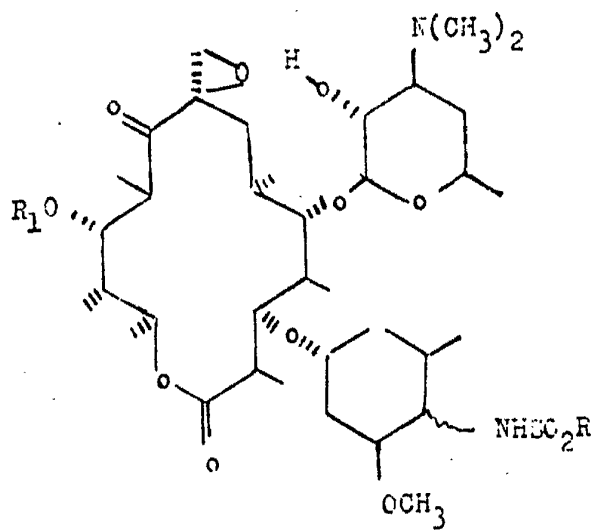
Se repite el procedimiento del Ejemplo 33, comenzando con 2.55 gramos (3.5 milimoles), 954 miligramos (3.65 milimoles) de cloruro de 2-hidroxi-3,5-diclorofenilsulfonilo y 519 microlitros (3.75 milimoles) de trietilamina en 25 mililitros de cloruro de metileno para proporcionar, después de cromatografiar en 220 gramo de gel de sílice, 483 miligramos del producto deseado.

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (δ , $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$):

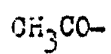
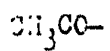
2.03 (3H)s; 2.50 (6H)s; 3.05 (3H)s; y 7.2-7.8 (2H)m.

EJEMPLO 35

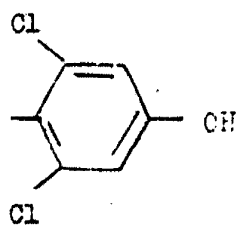
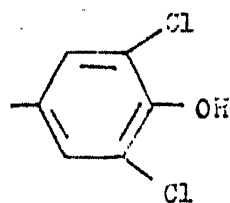
Comenzando con la 11-alcanoi-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina y el cloruro de sulfonilo requeridos, empleando el procedimiento del Ejemplo 33, se preparan los siguientes congéneres:



R_1



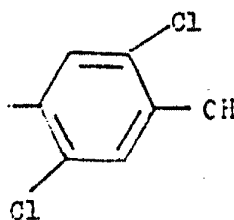
R



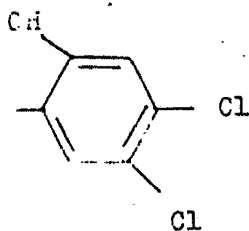
R₁

R

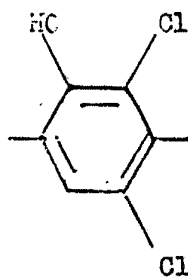
CH₃CO-



CH₃CC-

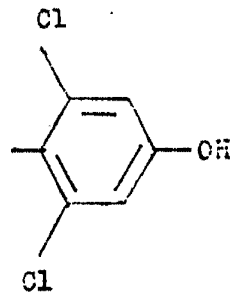
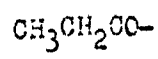
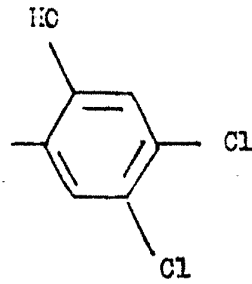
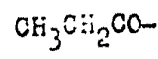
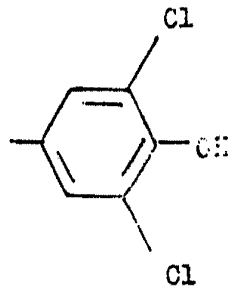
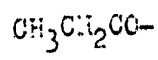


CH₃CH₂CO-



R₁

R



EJEMPLO 36

11-Acetil-4"-deoxi-4"-(3-amino-4-clorofenilsulfonilamino)oleandomicina

Una suspensión de 500 miligramos de carbono sobre paladio al 10 por ciento en 50 mililitros de acetato de etilo que contiene 1.0 gramo de 11-acetil-4"-deoxi-4"-(3-nitro-4-clorofenilsulfonilamino)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. El catalizador agitado se filtra y el solvente se remueve al vacío. La espuma de color blanco residual se cromatografía en 100 gramos de gel de sílice, usando acetona como el eluato, tomando fracciones de 50 mililitros. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 450 miligramos del material deseado.

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA DE CARBONO (δ , ppm): 2.03 (3H)s; 2.33 (6H)s; 2.66 (2H)d; 3.16 (3H)s y 7.2 a 8.0 (3H)m.

Preparados de una manera semejante, empleando el compuesto de nitro apropiado del Ejemplo 10, están los siguientes:

11-acetil-4"-deoxi-4"-(m-aminofenilsulfonilamino)-
oleandomicina

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , CDCl₃):

2.03 (3H)s; 2.30 (6H)s; 2.63 (2H)d; 3.10 (3H)s;
y 7.0 a 7.3 (3H)m, y

11-acetil-4"-deoxi-4"-(p-aminofenilsulfonilamino)-
oleandomicina

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , CDCl₃):

2.05 (3H)s; 2.31 (6H)s; 3.02 (3H)s; y 6.4 a 7.8
(4H)dd.

EJEMPLO 37

Comenzando con los compuestos de nitro requeridos en los Ejemplos 31 y 32 y empleando el procedimiento de reducción del Ejemplo 36, se preparan los siguientes compuestos de amino: 11-acetil-4"-deoxi-4"-(2-amino-4-clorofenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(2-amino-4-metoxifenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(2,4-diaminofenilsulfonilamino)-oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(2-amino-4-clorofenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(3-amino-5-clorofenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(3-amino-4-clorofenilsulfonilami-

no)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(3-metoxi-5-amino-fenilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(3-amino-4-metilfenilsulfonilamino)oleandomicina y 11-acetil-4"-deoxi-4"-(3,5-diaminofenilsulfonilamino)oleandomicina.

EJEMPLO 38

11-Acetil-4"-deoxi-4"-(3-metil-2-tienilsulfonilamino)-
oleandomicina

A 100 gramos (0.13 moles) de 11-acetil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina en 900 mililitros de cloruro de metileno se añaden 593 mililitros de trietilamina y la solución se agita durante 10 minutos. Se añade subsecuentemente por gotas cloruro de 3-metil-2-tienilsulfonilo (41.9 gramos, 0.213 moles) en 300 mililitros de cloruro de metileno a través de un período de una hora y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se añade a 2 litros de agua y la capa orgánica se separa, se lava sucesivamente con agua (2 x 250 mililitros) y una solución de salmuera (1 x 250 mililitros) y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se renueva al vacío y el residuo se cromatografía en una columna de 105 centímetros por 6.5 centímetros que contiene 1.5 kilogramos de gel de sílice. El producto, que se eluye con acetona, se recoge en fracciones de eluato de 2.3 li-

tros a 6 litros. Las fracciones se combinan y el solvente se remueve bajo presión reducida para proporcionar una espuma. El tratamiento de la espuma residual con éter de dietilo proporcionó 66.4 gramos del producto deseado, de temperatura de fusión de 134° a 185.5° C.

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , $CDCl_3$):

2.01 (3H)s; 2.41 (6H)s; 2.46 (3H)s; 2.62 (2H)m;
3.02 (3H)s; 6.84 y 7.32 (2H).

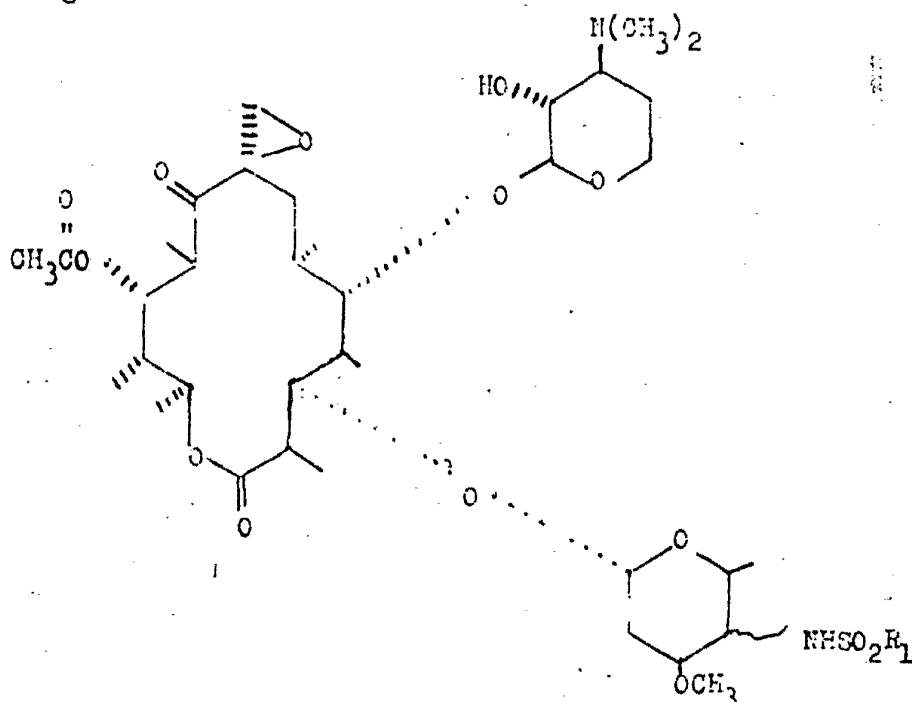
A dos gramos de la base libre anteriormente citada en 15 mililitros de acetato de etilo se añaden 0.12 mililitros de ácido fosfórico y la solución resultante se agita a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, los cristales comienzan a formarse y después de 2 horas se filtran, se lavan con acetato de etilo y se secan para proporcionar 1.3 gramos de fosfato de 11-acetil-4^o-deoxi-4^o-(3-metil-2-tienilsulfonilamino)-oleandomicina.

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , CD_3OD): 2.01

(3H)s; 2.45 (3H)s; 2.56 (2H)m; 2.83 (6H)s; 3.0
(3H)s; 6.88 y 7.42 (2H).

EJEMPLO 39

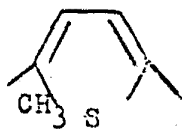
Se repite el procedimiento del Ejemplo 38, comenzando con el cloruro de sulfonilo y la 11-acetil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina apropiados para proporcionar los siguientes congéneres:



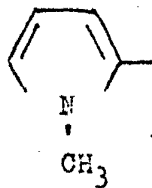
R₁

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

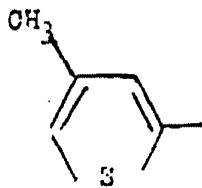
(δ , CDCl₃)



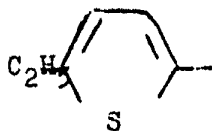
2.08 (3H)s; 2.33 (6H)s; 2.38 (3H)s;
2.68 (2H)m; 3.27 (3H)s; 6.08 y 6.92
(2H).



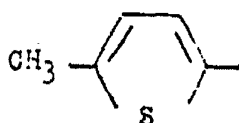
2.08 (3H)s; 2.36 (6H)s; 2.68 (2H)m;
3.30 (3H)s; 3.71 (3H)s; 6.44-6.70
(1H)m y 7.13 - 7.33 (2H)m.



2.03 (3H)s; 2.25 (3H)s; 2.51 (6H)s;
2.61 (2H)m; 3.15 (3H)s; 7.07 (1H)m
y 7.38 (1H)m.



2.06 (3H)s; 2.33 (6H)s; 2.65 (2H)m;
3.22 (3H)s; 6.73 y 7.45 (2H).



2.08 (3H)s; 2.34 (6H)s; 2.54 (3H)s;
2.67 (2H)s; 3.25 (3H)s; 6.73 y 7.46
(2H).

EJEMPLO 40

Se repite de nuevo el procedimiento del Ejemplo 38 comenzando con el cloruro de sulfonilo y la 11-alcenoil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina requeridos, para proporcionar los siguientes análogos: 11-acetil-4"-deoxi-4"-(3-etil-2-tienilsulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(3-metil-2-tienilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(5-e.11-2-pirrisulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(4-etil-2-tienilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(1-etil-3-pirrisulfonilamino)oleandomicina; 11-propionil-4"-deoxi-4"-(5-etil-2-furilsulfonilamino)oleandomicina; 11-acetil-4"-deoxi-4"-(4-etil-3-furilsulfo-

nilamino)oleandomicina; y 11-acetil-4"-deoxi-4"-(3-etil-2-furilsulfonilamino)oleandomicina.

EJEMPLO 41

11-Acetil-4"-deoxi-4"-(5-carbometoxi-2-pirrisulfonil-amino)oleandomicina

Una solución de 2.96 gramos (.0041 moles) de 11-acetil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicina y 0.62 mililitros de trietilamina en 50 mililitros de cloruro de metileno seco, enfriada en temperaturas de baño de hielo se trata en porciones con 1.0 gramo (0.0044 moles) de cloruro de 2-carbometoxi-5-pirrisulfonilo. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 3.5 horas, y luego se vacía en 200 mililitros de agua. El pH de la capa acuosa se ajusta a un valor de 9.5 con hidróxido de sodio acuoso de concentración 1 N y la capa de cloruro de metileno se separa, se lava sucesivamente con agua y con salmuera saturada y se seca sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente bajo presión reducida proporciona 3.8 gramos del producto crudo, como una espuma blanca.

La espuma anteriormente citada se cromatografía subsecuentemente en una columna de gel de sílice, de 3.25 centímetros por 38 centímetros, usando acetona como el eluato. Las

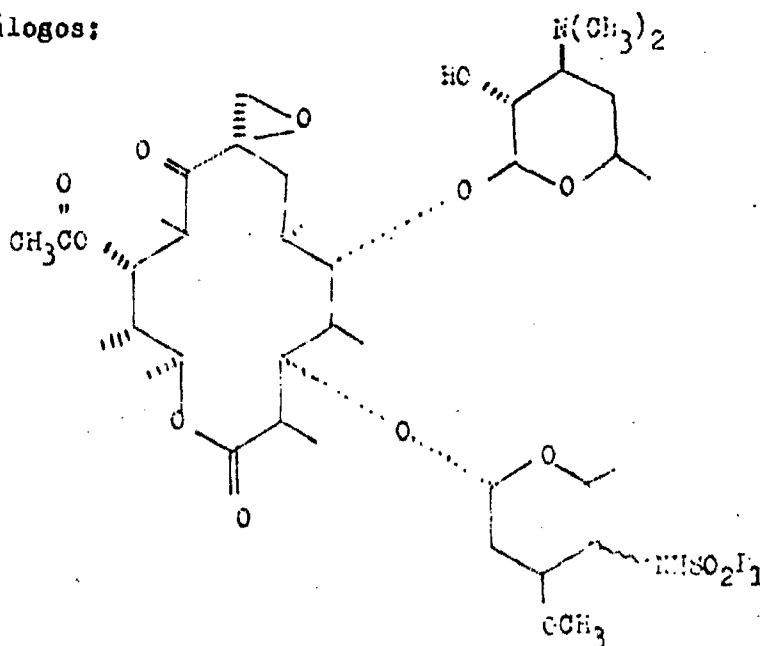
fracciones 40 a 220, consistiendo aproximadamente de 10 a 12 mililitros cada una, se recojen y se combinan. La remoción del solvente de eluato al vacío proporciona 3.4 gramos del producto deseado, como una espuma blanca.

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (δ , CDCl_3):

2.05 (3H)s; 2.58 (6H)s; 2.67 (2H)m; 3.25 (3H)s;
3.90 (3H)s; 7.20 (1H)m y 7.52 (1H)m.

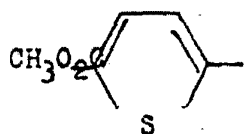
EJEMPLO 42

Se repite el procedimiento del ejemplo 41, comenzando con el cloruro de sulfonilo y la 11-acetil-4'-deoxi-4'-amino-oleandomicina apropiados, para proporcionar los siguientes análogos:

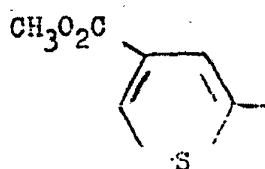


R₁

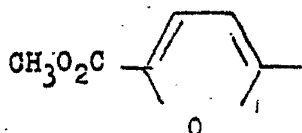
ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , CDCl₃)



2.09 (3H)s; 2.32 (6H)s; 2.69 (2H)m;
3.22 (3H)s; 3.95 (3H)s; 7.61 y 7.75^u
(2H).



2.11 (3H)s; 2.34 (6H)s; 2.70 (2H)m;
3.24 (3H)s; 3.94 (3H)s; 8.06 y 8.28
(2H).



2.08 (3H)s; 2.29 (3H)s; 2.67 (2H)s;
3.18 (3H)s; 3.94 (3H)s; 7.02 y 7.20
(2H).

EJEMPLO 43

4^u-Deoxi-4^u-(p-clorofenilsulfonilamino)oleandomicina

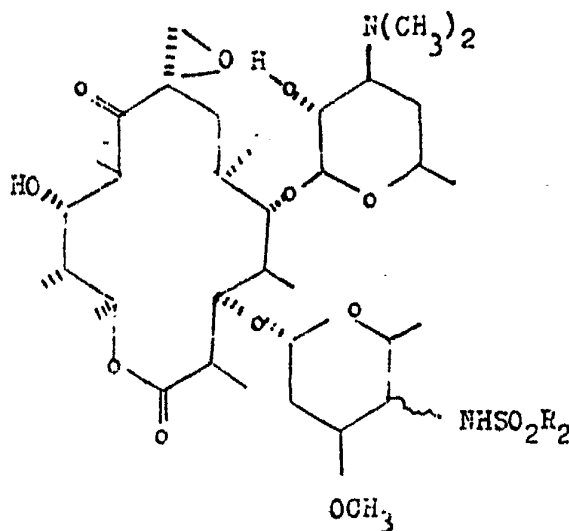
Una solución de 3.0 gramos de 4^u-deoxi-4^u-amino-oleandomicina, 865 miligramos de cloruro de p-clorofenilsulfonilo y 4.24 miligramos de trietilamina en 25 mililitros de cloruro de metilo se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se remueve al vacio y el residuo se trata con 20

mililitros de acetona. El hidrocloreuro de trietilamina insoluble se filtra y el material filtrado se cromatografía en 130 gramos de gel sílice usando acetona como el solvente eluyente y tomando fracciones de 50 mililitros. Las fracciones 18 a 27 se combinan y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 1.10 gramos del producto deseado.

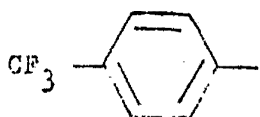
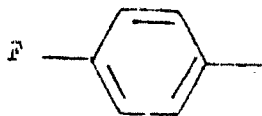
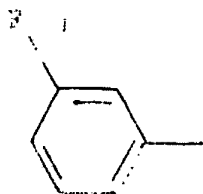
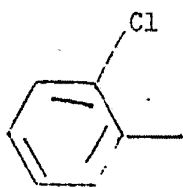
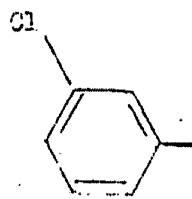
ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , CDCl_3):
2.33 (6H); 2.83 (2H)d; 3.06 (3H)s; y 7.2 a 8.4 (4H)m.

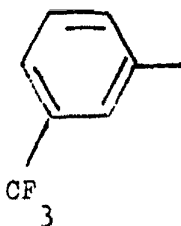
EJEMPLO 44

Se repite el procedimiento del Ejemplo 43, comenzando con el cloruro de sulfonilo y la 4^u-deoxi-4^u-amino-oleandomicina apropiados para proporcionar los siguientes compuestos:



12.





EJEMPLO 45

4''-Deoxi-4''-(p-toluensulfonilamino)oleandomicina

Mediante un procedimiento semejante al del ejemplo 43, 30 gramos (4.0 milimoles) de 4''-deoxi-4''-amino-oleandomicina, 782 miligramos (4.1 milimoles) de cloruro de p-toluensulfonilo y 424 miligramos (4.2 milimoles) de trietilamina en 25 mililitros de cloruro de metileno se agitan a temperatura ambiente durante la noche. Al terminar de tratarse, el producto crudo se cromatografía en 150 gramos de gel de sílice, tomando fracciones de 10 mililitros. Las fracciones 90 a 148 se combinan y se concentran hasta sequedad para proporcionar 1.4 gramos del producto deseado.

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (δ , CDCl₃):

2.33 (6H)s; 2.46 (3H)s; 2.83 (2H)d; 3.10 (3H)s;
y 7.10 - 8.0 (4H)m.

Asimismo, mediante un procedimiento semejante, se

prepara la 4''-deoxi-4''-(2-tienilsulfonilamino)oleandomicina.

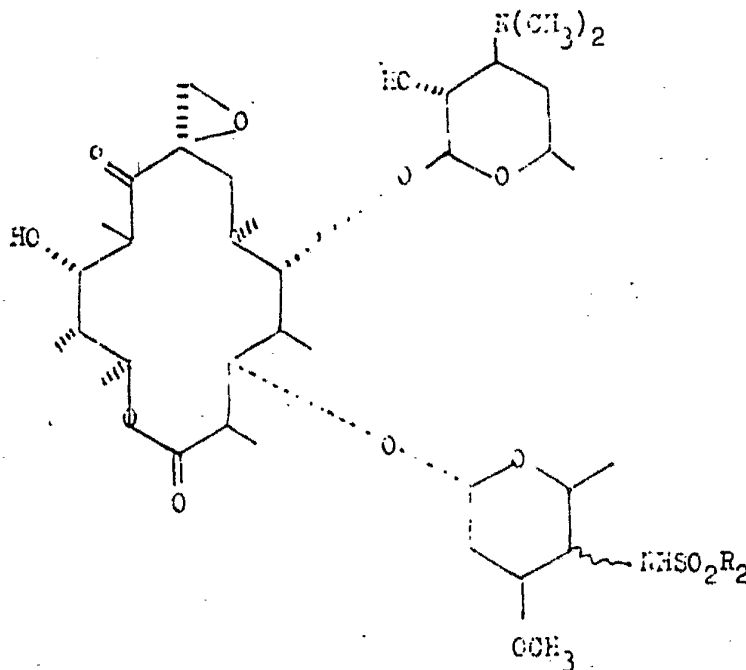
ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , CCl_3):

2.29 (6H)s; 2.88 (2H)m; 3.2 (3H)s; 5.6 (1H)m y

7.33 (3H)m.

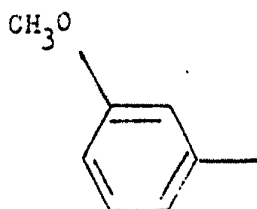
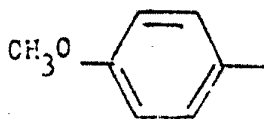
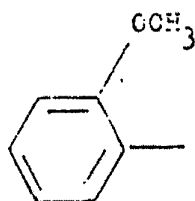
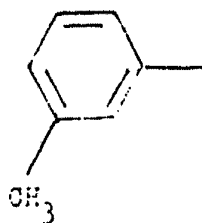
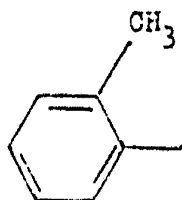
EJEMPLO 46

Comenzando con 4''-deoxi-4''-amino-oleandomicina y el cloruro de sulfonilo requerido y empleando el procedimiento del ejemplo 43, se sintetizan los siguientes congéneres:

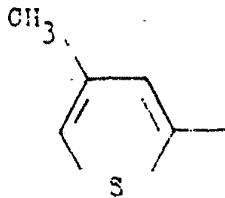
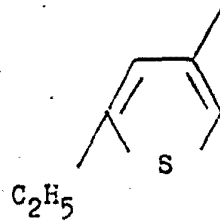
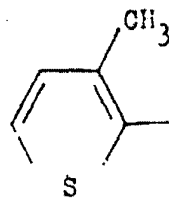
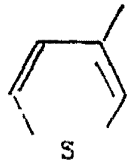


- 69a)

R₂



R₂



EJEMPLO 47

11-Acetil-4''-deoxi-4''-(vinilsulfonilamino)oleandomicina

A una solución de 17.1 gramos (82.3 milimoles) de cloruro de beta-bromoetansulfonilo en 200 mililitros de cloruro de metileno enfriada a temperatura de -78° C., y mantenida bajo una atmósfera de nitrógeno, se añade una solución fría (-78° C.) de 30 gramos (4.1 milimoles) de 11-acetil-4^u-deoxi-4^u-amino-oleandomicina y 16.7 gramos (164 milimoles) de trietilamina en 100 mililitros de cloruro de metileno. Después de agitarse a temperatura de -78° C. durante 1.3 horas, la mezcla de reacción se vacía en agua y el pH se ajusta a un valor de 7.3 durante 1.3 horas, mediante la adición de bicarbonato de sodio sólido. La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra al vacío para proporcionar 43.5 gramos de una espuma de color amarillo. El material residual se forma en una suspensión espesa en éter y se filtra. El material filtrado se concentra bajo presión reducida para proporcionar 20.3 gramos del producto crudo que se cromatografía en 300 gramos de gel de sílice usando cloroformo y metanol (95:5 en volumen:volumen) como el solvente de elución. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se concentran para proporcionar 5.1 gramos.

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , CDCl_3):

2.10 (3H)s; 2.37 (6H)s; 2.70 (2H)d; 3.43 (3H)s;
y 5.7 - 7.06 (3H)m.

EJEMPLO 48

11-Acetil-4^u-deoxi-4^u-(beta-bromoetilsulfonilamino)-
oleandomicina

A una solución de 500 miligramos (0.68 milimoles) de 11-acetil-4^u-deoxi-4^u-amino-oleandomicina y 882 miligramos (8.2 milimoles) de 2,6-lutidina en 4 mililitros de cloruro de metileno preenfriada a temperatura de -4° C., y bajo una atmósfera de nitrógeno se añaden 854 miligramos (4.0 milimoles) de cloruro de beta-bromoetansulfonilo en 2 mililitros de cloruro de metileno enfriado a -2° C. Después de agitarse a temperatura de -2° C. durante 1.75 horas, la mezcla de reacción se vacía en una mezcla de agua y cloruro de metileno y el pH se ajusta a un valor de 7.0 con bicarbonato de sodio sólido. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta formar un aceite color ámbar. El aceite residual se cromatografía en 42 gramos de gel de sílice, usando cloroformo y metanol (95:5 en volumen:volumen) como el solvente eluyente, para proporcionar 52.5 miligramos del producto deseado.

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , CDCl₃):

2.08 (3H)s; 2.35 (6H)s; 2.65 (2H)s; y 3.46 (3H)s.

EJEMPLO 49

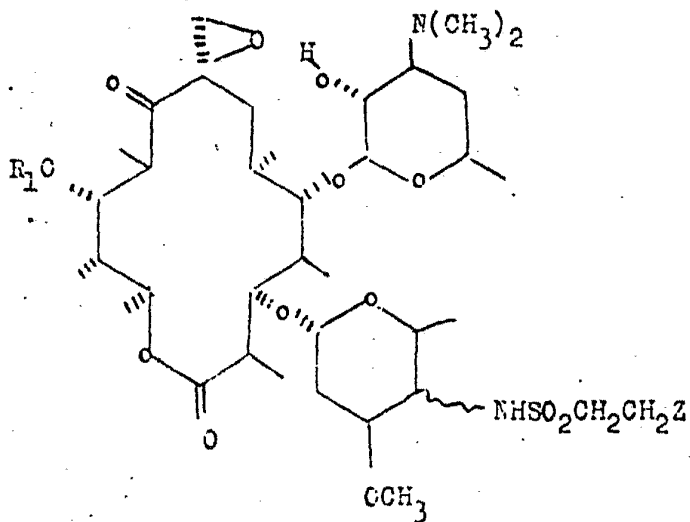
11-Acetil-4^{''}-deoxi-4^{''}-(2-dietilaminoetil-sulfonilamino)
oleandomicina

A una solución de 1.0 gramo (1.22 milimoles) de 11-acetil-4^{''}-deoxi-4^{''}-(vinilsulfonilamino)oleandomicina en 5 mililitros de benceno se añaden 392 miligramos (12.2 milimoles) de dietilamina, y la mezcla de reacción resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 48 horas. El solvente y el exceso de dietilamina se remueven al vacío y el producto obtenido es una espuma de color blanco que se cristaliza lentamente, 940 miligramos, de temperatura de fusión de 35° a 99° C.

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (δ , CDCl₃):
2.05 (3H)s; 2.30 (6H)s; 2.36 - 2.73 (4H)c; 2.63
(2H)s; y 3.4 (3H)s.

EJEMPLO 50

Se repite el procedimiento del Ejemplo 49, comenzando con la 11-alcenol-4^{''}-deoxi-4^{''}-amino-oleandomicina apropiada y amino secundario para proporcionar los siguientes compuestos:



R₁

Z

CH₃CO-

N(CH₃)₂

CH₃CO-

N(CH₃)C₂H₅-

CH₃CO-

N(n-C₃H₇)₂

CH₃CO-

N(1-C₃H₇)₂

CH₃CO-

N(C₂H₅)n-C₃H₇

CH₃CO-

N(CH₃)1-C₃H₇

CH₃CH₂CO-

N(CH₃)₂

CH₃CH₂CO-

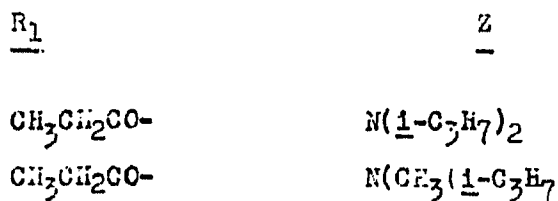
N(CH₃)C₂H₅

CH₃CH₂CO-

N(C₂H₅)₂

CH₃CH₂CO-

N(n-C₃H₇)₂



EJEMPLO 51

11-Acetil-4"-deoxi-4"- (metiltioetilsulfonilamino)-
oleandomicina

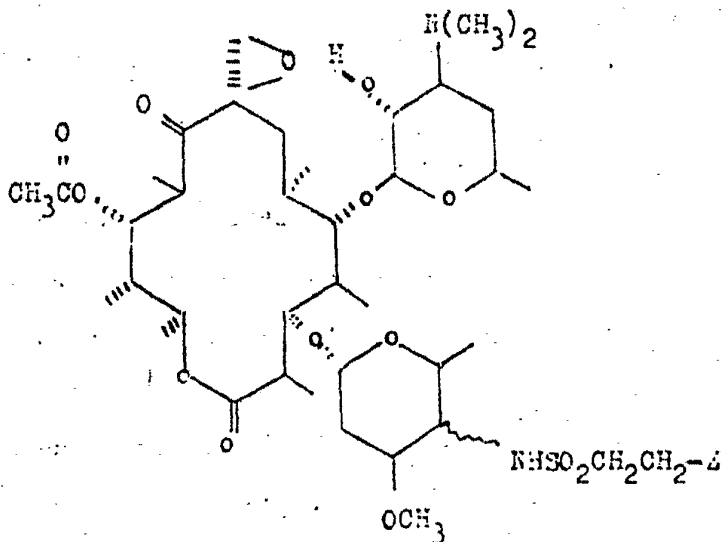
Una suspensión de 800 miligramos (.98 milimoles) de 11-acetil-4"-deoxi-4"- (vinilsulfonilamino)oleandomicina y 4.75 miligramos (3 milimoles) de carbonato de potasio en 10 mililitros de benceno se agitó mientras que se hacía burbujear mercaptano de metilo en la suspensión durante 30 segundos. El envase apretadamente tapado se agita durante la noche a temperatura ambiente. El exceso de mercaptano se remueve bajo presión reducida y la mezcla de reacción se añade a una mezcla de benceno y agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío para proporcionar 305 miligramos del producto, como un aceite.

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEA. (δ, CCl₄):

1.56 (3H)s; 2.05 (3H)s; 2.20 (6H)s; 2.57 (2H)s; y
5.30 (3H)s.

EJEMPLO 52

Comenzando con el mercaptano apropiado y la 11-acetil-4''-deoxi-4''-(vinilsulfonilamino)oleandomicina y empleando el procedimiento del ejemplo 51, se sintetizan los siguientes compuestos:

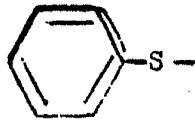


Z ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (S, CDCl₃)

HOCH ₂ CH ₂ S-	2.03 (3H)s; 2.30 (on)s; 2.63 (2H)s; y 3.40 (3H)s.
CH ₃ CH ₂ S-	2.07 (3H)s; 2.28 (6H)s; 2.63 (2H)s; y 3.40 (3H)s.
CH ₃ CH ₂ CH ₂ S-	2.07 (3H)s; 2.30 (1H)s; 2.61 (2H)s; y 3.42 (3H)s.

Z

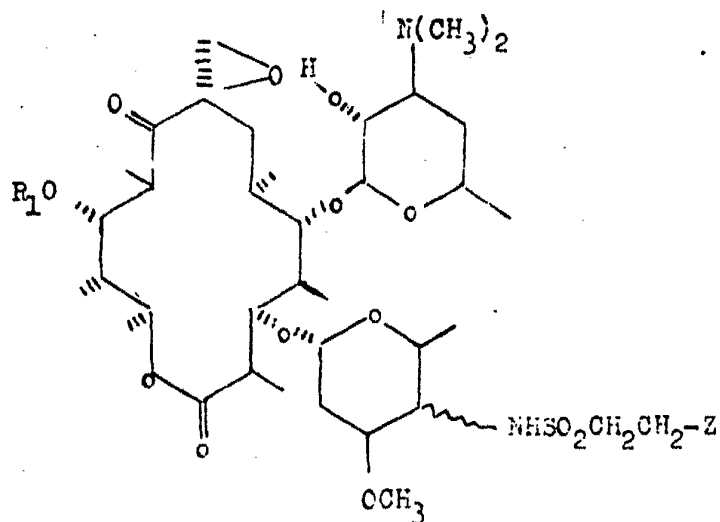
ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ, CDCl_3)



2.07 (3H)s; 2.23 (6H)s; 2.65 (2H)s;
y 3.38 (3H)s.

EJEMPLO 53

Se repitió de nuevo el procedimiento del Ejemplo 51 comenzando con la 11-alcanoil-1"-deoxi-1"- (vinilsulfonilamino)-oleandomicina apropiada y el mercaptano para proporcionar los siguientes análogos:



<u>R₁</u>	<u>Z</u>
CH ₃ CO-	(CH ₃) ₂ CHS-
CH ₃ CH ₂ CO-	CH ₃ S-
CH ₃ CH ₂ CO-	CH ₃ CH ₂ S-
CH ₃ CH ₂ CO-	HOCH ₂ CH ₂ S-
CH ₃ CH ₂ CO-	C ₆ H ₅ S-
CH ₃ CH ₂ CO-	CH ₃ CH ₂ CH ₂ S-

EJEMPLO 54

11-Acetil-4^{''}-deoxi-4^{''}-(morfolinoetilsulfonilamino)-
oleandomicina

A una solución de 2.0 gramos (2.44 milimoles) de 11-acetil-4^{''}-deoxi-4^{''}-(vinilsulfonilamino)oleandomicina en 50 mililitros de benceno se añaden 2.1 gramos (24.4 milimoles) de morfolina, y la mezcla de reacción resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno durante 40 horas a temperatura ambiente. El solvente y el exceso de morfolina se remueven al vacío para proporcionar el producto crudo como una espuma. El residuo se tritura en hexano durante una hora, seguido por recristalización de acetato de etilo y hexano, 390 miligramos, de temperatura de fusión de 95° C.

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ, CDCl₃):

2.06 (31)s; 2.30 (61)s; y 3.42 (31)s.

EJEMPLO 55

11-Acetil-4"-deoxi-4"- (2-tienilsulfonilamino)oleandomicina
en forma de hidrocioruro

A 3.7 gramos de 11-acetil-4"-deoxi-4"- (2-tienilsulfonilamino)oleandomicina en 50 mililitros de acetato de etilo seco se añaden 10 mililitros de una solución de acetato de etilo de concentración 1 M de cloruro de hidrógeno. La solución se concentra hasta sequedad al vacío y la sal de monohidrocioruro residual se tritura con éter y se filtra.

EJEMPLO 56

Fosfato de 11-Acetil-4"-deoxi-4"- (2-tienilsulfonilamino)-
oleandomicina

A una solución de 15.0 gramos de 11-acetil-4"-deoxi-4"- (2-tienilsulfonilamino)oleandomicina en 100 mililitros de acetato de etilo se añade 1.0 mililitro de ácido fosfórico. La suspensión resultante se agita durante cuatro horas a temperatura ambiente. Los sólidos se filtran, se lavan con acetato de etilo y se secan para proporcionar 12.5 gramos de la sal deseado, de temperatura de fusión de 163° C. (con descomposición).

De una manera semejante se preparar el fosfato de 11-acetil-4"-deoxi-4"- (3-metil-2-tienilsulfonilamino)oleandomicina de temperatura de fusión de 134° a 138° C. y el fosfato de 11-acetil-4"-deoxi-4"- (p-clorofenilsulfonilamino)oleandomi-

cina, de temperatura de fusión de 204° a 205° C.

PREPARACION A

4"-Deoxi-4"-oxo-oleandomicinas

I. 11-Acetil-4"-deoxi-4"-oxo-oleandomicina

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

A una solución de 4.5 gramos de *m*-clorosuccinimida, 50 mililitros de benceno y 150 mililitros de tolueno en un matraz seco equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno y enfriado a temperatura de -5° C., se añaden 3.36 mililitros de dimetilsulfuro. 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. El enfriamiento y la agitación se continúan durante dos 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 a un valor de 9.5 con hidróxido de sodio acuoso de concentración 1 N y la capa orgánica se separa, se lava con agua y una solución de sianuro y se seca sobre sulfato de

sodio. La remoción del solvente al vacío proporciona 4.9 gramos del producto deseado, como una espuma.

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (δ , $CDCl_3$):

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

b. 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 reacción se concentra bajo presión reducida para proporcionar el producto como una espuma. La 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 MAGNETICA 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 anteriormente citado, se prepara la 11-propionil-4''-deoxi-4''-oxo-oleandomicina.

II. 4^u-Deoxi-4^u-oxo-oleandomicina

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

Se añade dimetilsulfuro (0.337 mililitros) a una solución turbia de 467 miligramos de N-clorósuccinimida 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 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 0.40 mililitros de trietilamina. La mezcla de reacción se mantiene a -20° C. durante 5 minutos adicionales y luego se calienta a 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 a un valor de 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 trituración con éter de dietilo proporciona 364 miligramos del producto crudo, que al recrystalizarse dos veces de cloruro de

metileno y éter de dietilo proporciona 212 miligramos del producto puro, de temperatura de fusión de 183° a 185.5° 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 MAGNETICA NUCLEAR (δ , $CDCl_3$):

5.60 (1H)m, 3.50 (3H)s, 2.73 (2H)m, 2.23 (5H)s y

2.03 (3H)s.

b. 4^u-Deoxi-4^u-oxo-oleandomicina

Una solución de 1.0 gramo de 2'-acetil-4^u-deoxi-4^u-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 MAGNETICA NUCLEAR (δ , $CDCl_3$):

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

PREPARACION B

4^u-Deoxi-4^u-amino-oleandomicinas

I. 11-Acetil-4^u-deoxi-4^u-amino-oleandomicina

A una suspensión de 10 gramos de paladio 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^o-deoxi-4^o-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 a un valor de 6.4 a 4.5 y la capa orgánica se separa. La capa acuosa, después de extracción adicional con 500 mililitros de cloroformo, se trata con 500 mililitros de acetato de etilo y el pH se ajusta hasta un valor de 9.5 con hidróxido de sodio de concentración 1 N. 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 (18.6 gramos), que al cristalizarse de éter de diisopropilo, proporciona 6.85 gramos del producto purificado, de temperatura de fusión de 157.5° a 160° C.

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA 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 de 20 a 25 por ciento, se obtiene mediante concentración gradual y filtración del agua madre.

De una manera semejante, desde luego comenzando con 11-propionil-4^o-deoxi-4^o-oxo-oleandomicina en el procedimiento anteriormente citado, se proporciona la 11-propionil-4^o-deoxi-4^o-amino-oleandomicina.

II. 4^o-Deoxi-4^o-amino-oleandomicina

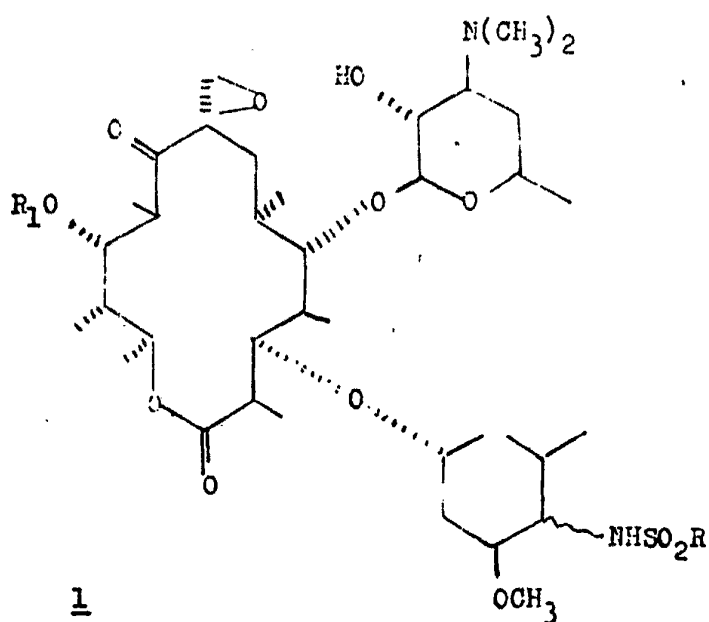
Una solución de 20 gramos de 2'-acetil-4^o-deoxi-4^o-oxo-oleandomicina en 125 mililitros de metanol, después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, se trata con 21.2 gramos de acetato de amonio. La solución resultante se enfría en un baño de hielo y se trata con 1.26 gramos de cianoborohidruro de sodio. El baño de enfriamiento se renuevela y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vacía en 600 mililitros de agua y 600 mililitros de éter de dietilo y el pH se ajusta a un valor de 8.3 a 7.5. La capa de éter se separa y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos se apartan y el pH de la capa acuosa se ajusta a un valor de 8.25. El extracto de éter de dietilo y de acetato de etilo que se han ajustado a este pH también se apartan 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, se lavan sucesivamente con agua (1 vez) y una solución de salmuera saturada y se secan sobre sulfato de sodio. Los últimos extractos, que se toman a un valor de pH de 9.9, se concentran hasta formar una espuma y se cromatografían en 160 gramos de gel de sílice, usando cloroformo como el solvente de carga y como el eluato inicial. Después de tomarse la fracción décimo primera, que asciende a 12 mililitros por fracción, 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 MAGNETICA NUCLEAR (δ , $CDCl_3$):

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

1. Un procedimiento para preparar un compuesto que se selecciona de:

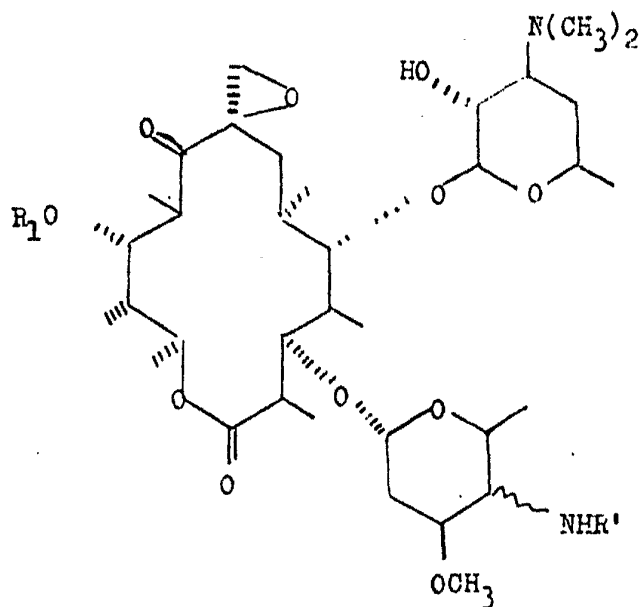


y una sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es alquilo de uno a tres átomos de carbono; piridilo; 1,1,1-trifluoetilo; fenilo; fenilo monosustituido en donde el sustituyente es fluor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metoxi, ciano, carboxamido, nitro, amino, carbometoxi,

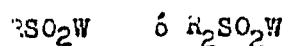
carbobenciloxi, carboxi, trifluometilo, alquilo de uno a cuatro átomos de carbono o acetamido; fenilo disustituido en donde el substituyente es cada uno cloro, nitro, amino, metoxi o metilo; triclorofenilo; hidroxidicloro; bencilo; naftilo; tienilo; clorotienilo; 2-acetamido-5-tiazolilo; 2-bencimidazolilo; dimetil-2-pirimidinilo; pirrilo; furilo; tienilo, pirrilo o furilo monosustituidos, en donde cada substituyente es carbometoxi o alquilo de uno a dos átomos de carbono; o 1-metil-5-carbometoxi-3-pirrilo, R_2 ó un grupo de la fórmula:



R_1 es hidrógeno o alcanóilo de dos a tres átomos de carbono; R_2 es fenilo; tienilo; fenilo monosustituido en donde el substituyente es cloro, fluor, metilo, metoxi o trifluometilo; o tienilo sustituido con alquilo, en donde el alquilo es de uno a dos átomos de carbono, X e Y cuando se consideran juntos representan un enlace de carbono a carbono, y X e Y cuando se consideran separadamente cada uno es hidrógeno; y Z es hidrógeno, dialquilamino, el alquilo tiene de uno a tres átomos de carbono, feniltio, 2-hidroxietiltio o 1-morfolino, con la condición de que cuando X e Y representan un enlace de carbono a carbono, Z es hidrógeno y que cuando R_1 es hidrógeno, R_2 es R_2 , caracterizado por hacer reaccionar un compuesto que se selecciona de:



en donde H' es hidrógeno con un mol cada uno de haluro de sulfonilo de las fórmulas:



en donde W es un haluro y un depurador de ácido en un solvente inerte a la reacción, a temperatura ambiente, o un compuesto de la Fórmula 1', en donde R' es un grupo de la fórmula:

$-CH-CH-Z$, con cuando menos un equivalente de una amina terciaria

$X \ Y$

o una base inorgánica y un compuesto de la fórmula:

$Z - H$

en un solvente inerte a la reacción, a temperatura de 0° C.

2. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 1, caracterizado en que el haluro de sulfonilo es un cloruro de sulfonilo de la fórmula RSO_2Cl .

3. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 1 ó 2, caracterizado en que el depurador de ácido es trietilamina.

4. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en cualesquiera de las cláusulas 1 a 3, caracterizado en que el solvente inerte a la reacción es cloruro de metileno.

5. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en cualesquiera de las cláusulas que anteceden, caracterizado en que R_1 es acetilo y R es 2-tienilo, 3-tienilo ó 3-metil-2-tienilo.

6. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 1, caracterizado en que el solvente inerte a la reacción es benceno.

7. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 1 ó 6, caracterizado en que la base es carbonato de potasio.

8. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en cualesquiera de las cláusulas 1, 6 ó 7, caracterizado por el hecho de que Z es metiltio.

9. Un procedimiento para preparar derivados de oleandomicina.

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

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

Madrid, 10. MAY 1978

P.A.

Fernando de Elzaburu
Por Poder.