

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial. Concedida al Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	472429	19	AT
21		22	FECHA DE PRESENTACION	8-8-78		

15 FEB. 1979

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	31	NUMERO	32	FECHA	33	PAIS
			765.480		4-2-77		EE.UU.
			856.479		1-12-77		" "

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C12D;A61K		Nº 466.057

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE 4"-DESOXI-4-AMINO-BERTROMICINA A"

71 SOLICITANTE (S)

PFIZER INC. 242 798  
Case 5836A-Div.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

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

72 INVENTOR (ES)

Frank Christian Sciavolino

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 69.613)

### Compendio de la Exposición

Una serie de agentes antibacterianos de 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A y su preparación a partir de eritromicina A, a través de intermedios de 4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A.

### Referencia a las Solicitudes Relacionadas

Esta solicitud es una continuación en parte de la solicitud pendiente Número de Serie 765,480, presentada el día 4 de febrero de 1977.

### Antecedentes de la Invención

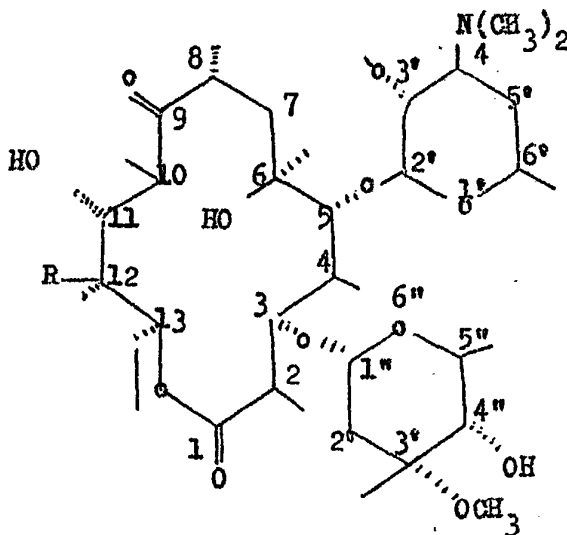
#### Campo de la Invención

Esta invención se relaciona con agentes antibacterianos novedosos, los intermedios que conducen a los mismos y los procedimientos para la preparación de los intermedios. En particular, la invención se relaciona con agentes antibacterianos de

4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A, los derivados de 4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A como intermedios útiles que conducen a los compuestos de 4"-amino y los procedimientos para la preparación de los intermedios de 4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A.

Descripción del Ramo Anterior

La eritromicina es un antibiótico formado durante el cultivo de una cepa de Streptomyces erythreus en un medio apropiado tal y como se da a conocer en la Patente Norteamericana Número 2,653,899. La eritromicina, que se produce en dos formas, A y B, está representada mediante la siguiente estructura:



<u>Eritromicina</u>	<u>R</u>
A	-OH
B	-H

La estructura revela el antibiótico consiste de tres

porciones principales: un fragmento de azúcar conocido como cladinosa, un segundo residuo de azúcar que contiene un sustituyente de amino básico conocido como desosamina y un anillo de lactona de catorce miembros al cual se hace referencia como eritronolida A ó B o, tal y como se describe en la presente el anillo de macrolida. Aún cuando el sistema de numeración del anillo de macrolida es en número sin primas, aquel de la desosamina es en números con p rimas y aquel de cladinosa es el número con dobles prima.

Se han preparado numerosos derivados de la eritromicina en un esfuerzo para modificar sus propiedades biológicas o farmacodinámicas.

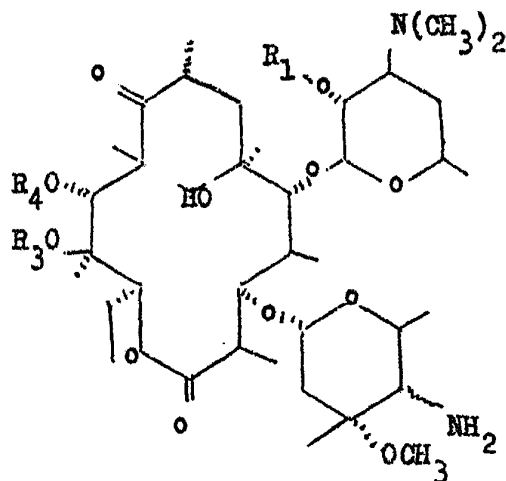
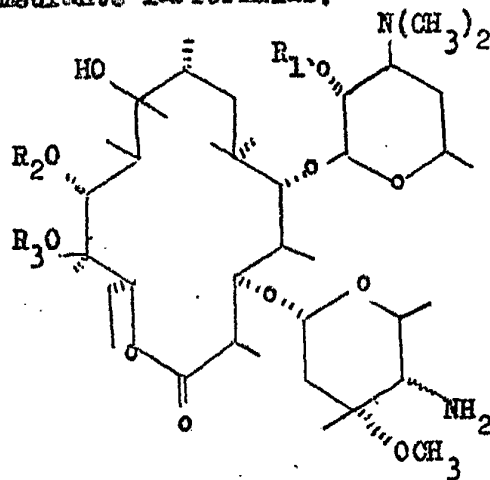
La Patente Norteamericana Número s,417,077 describe el producto de reacción de la eritromicina y carbonato de etileno como un agente antibacteriano muy activo. La Patente Norteamericana Número 3,884,903 da a conocer los derivados de 4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A y B como siendo útiles como antibióticos.

La eritromicilamina, el derivado de 9-amino de la eritromicina A, ha sido el objeto de investigación considerable [Patente Británica Número 1,100,504, Tetrahedron Letters, 1645 (1967) y Croatia Chemica Acta, 39, 273 (1967)] y de cierta controversia en cuanto a su identidad estructural [Tetrahedron Letters, 157 (1970) y la Patente Británica Número 1,341,022]. Los derivados de sulfonamida de la eritromicilamina se dan a conocer en la Patente Norteamericana Número 3,983,103 como siendo

útiles como agentes antibacterianos. Otros derivados se han dado a conocer también [Ryden, et al., J. Med. Chem., 16, (1973) y Massey, et al., J. Med. Chem., 17, 105 (1974)] como teniendo actividad antibacteriana in vitro y in vivo.

Resumen de la Invención

Se ha descubierto ahora que ciertos derivados de 4"-deoxi-4"-amino eritromicina A novedosos son notables como agentes antibacterianos. Estos compuestos están representados mediante las fórmulas:

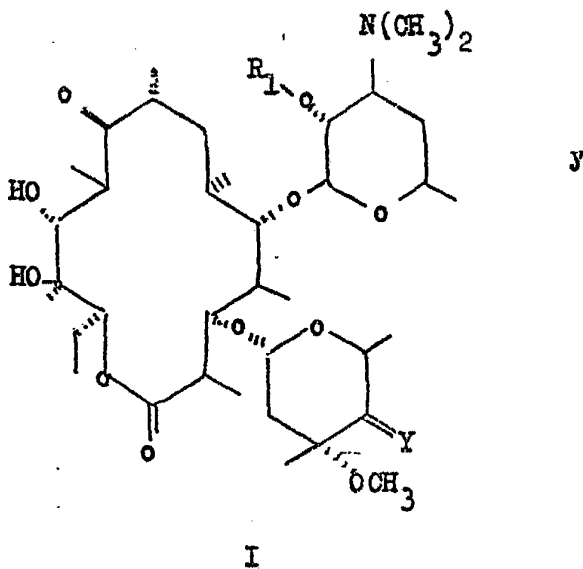


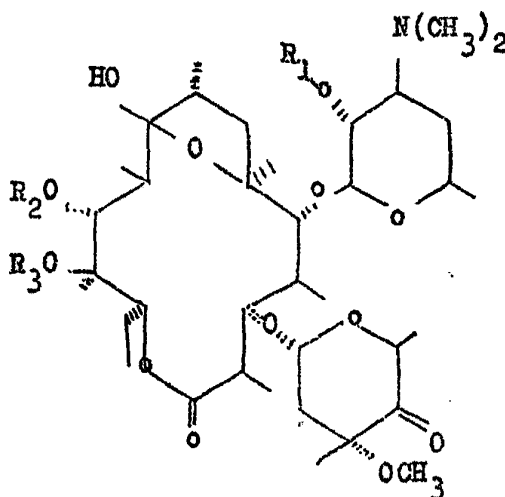
y una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde  $R_1$  y  $R_4$  cada uno es hidrógeno o alcanilo de dos a tres átomos de carbono;  $R_2$  es alcanilo de dos a tres átomos de carbono;  $R_3$  es hidrógeno;  $R_2$  y  $R_3$  cuando se toman juntos son  $\overset{O}{\parallel}{-C-}$ ; y  $R_3$  y  $R_4$  cuando se toman juntos son  $\overset{O}{\parallel}{-C-}$ .

Un grupo preferido de compuestos dentro de la clase de los agentes quimioterapéuticos son aquellos de la fórmula III. Se prefieren especialmente dentro de este grupo aquellos compuestos en donde  $R_2$  y  $R_3$  cuando se toman juntos son  $\overset{O}{\parallel}{-C-}$ .

Un segundo grupo preferido de compuestos de esta clase de agentes antibióticos son aquellos de la Fórmula IV. Son especialmente preferidos dentro de este grupo aquellos compuestos en donde  $R_4$  es hidrógeno y también en donde  $R_3$  y  $R_4$  cuando se toman juntos son  $\overset{O}{\parallel}{-C-}$ .

Una segunda clase de compuestos de la presente invención, útiles como intermedios que conducen a los agentes antibacterianos de las Fórmulas III y IV, se representan de la siguiente manera:





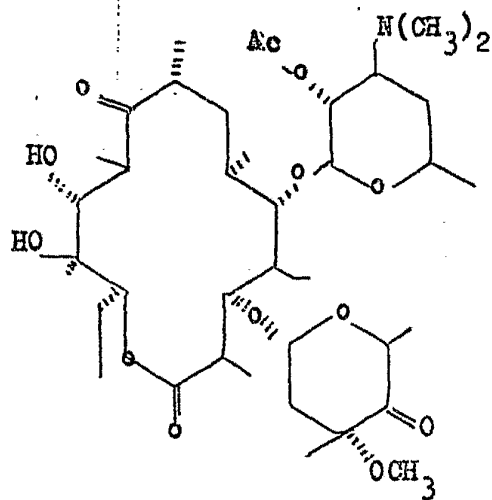
II

en donde  $R_1$  es hidrógeno o alcancillo de dos a tres átomos de carbono;  $R_2$  alcancillo de dos a tres átomos de carbono; Y es  $N-OH$  ó  $N-O-\overset{O}{\parallel}C-CH_3$ ;  $R_3$  es hidrógeno; y  $R_2$  y  $R_3$  cuando se toman juntos son  $-\overset{O}{\parallel}C-$ .

Son preferidos dentro de esta clase de intermedios aquellos compuestos de la fórmula I. Son especialmente preferidos dentro de este grupo de intermedios aquellos compuestos en donde  $R_1$  es hidrógeno o acetilo.

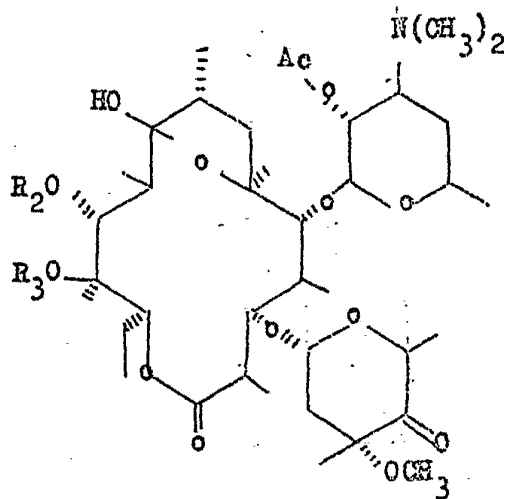
Un segundo grupo de intermedios preferidos son aquellos de la Fórmula II. Son especialmente preferidos dentro de este grupo aquellos intermedios en donde  $R_1$  es hidrógeno y también aquellos en donde  $R_1$  es acetilo.

Quedan también dentro del alcance de la presente invención los procedimientos para preparar los compuestos intermedios de la fórmula:



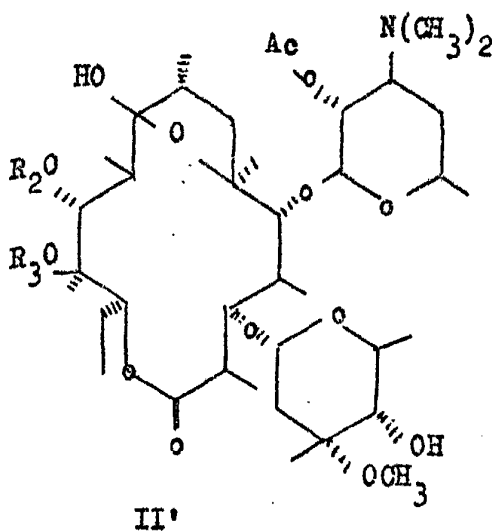
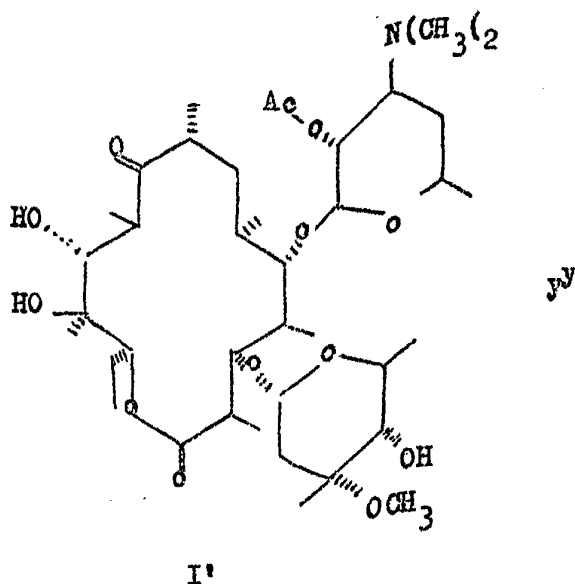
I

y



II

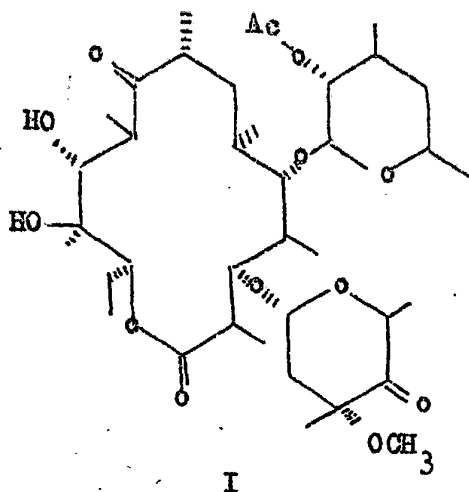
en donde Ac y  $R_2$  cada uno es alcancillo de dos a tres átomos de carbono;  $R_3$  es hidrógeno; y  $R_2$  y  $R_3$  cuando se toman juntos son  $\text{-C-}$ , que consiste hacer reaccionar un compuesto que se selecciona del grupo que consiste de las fórmulas:



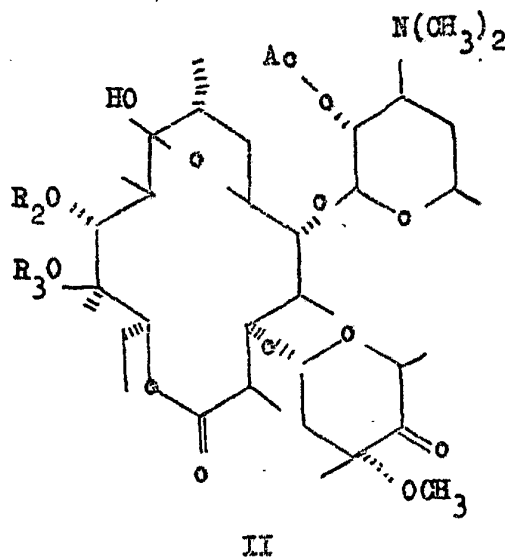
con un mol cada uno de dimetilsulfóxido y anhídrido trifluoacético en un solvente inerte a la reacción a la temperatura de aproximadamente  $-30^\circ$  a  $-65^\circ C$ , seguido por poner en contacto la mezcla de reacción con por lo menos un mol de trietilamina.

Una particularidad preferida de este procedimiento es la oxidación de los compuestos de la Fórmula I' y II' en donde el solvente inerte a la reacción es cloruro de metileno.

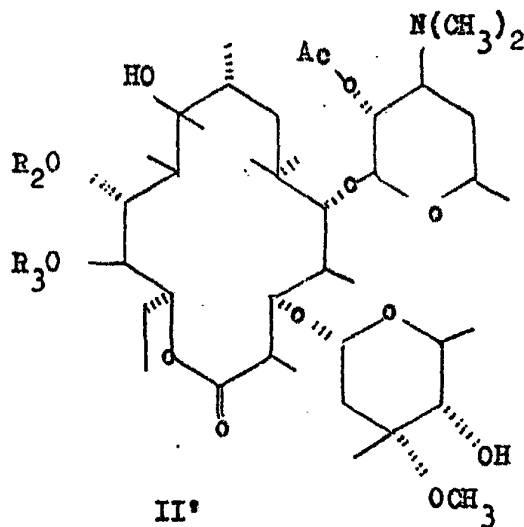
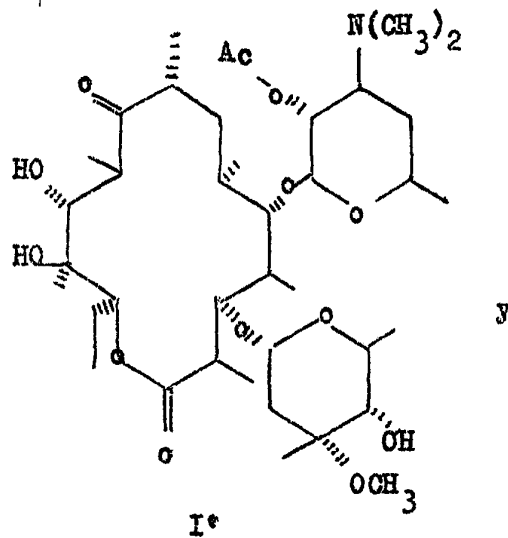
Un segundo procedimiento dentro del alcance de la presente invención consiste de la preparación de los compuestos de las fórmulas:



y



en donde Ac y  $R_2$  son cada uno alcancillo de dos a tres átomos de carbono;  $R_3$  es hidrógeno; y  $R_2$  y  $R_3$  cuando se toman juntos con  $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ , que consiste hacer reaccionar un compuesto que se selecciona del grupo que consiste de las fórmulas:



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

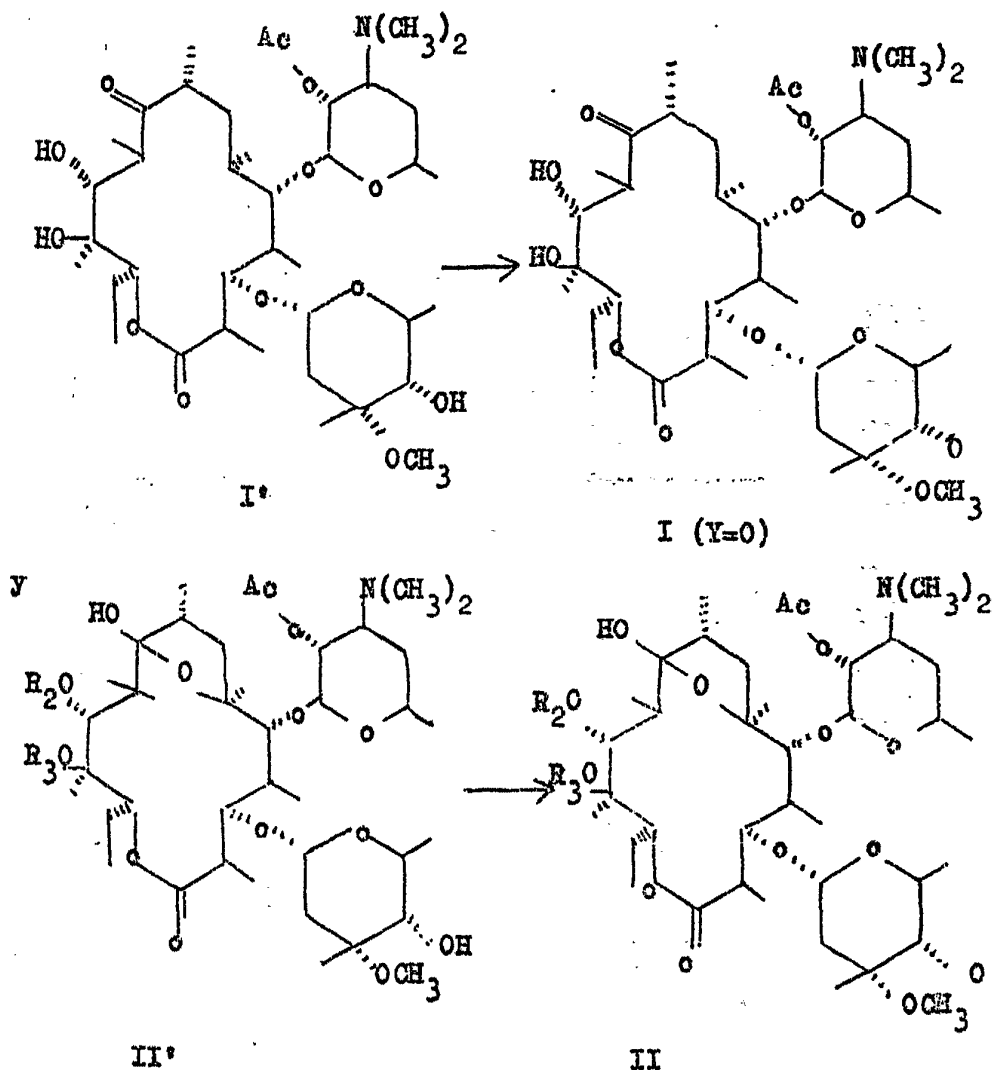
Una particularidad preferida del procedimiento reivindicado en el uso de tolueno y benceno como el solvente inerte a la reacción.

A través de la presente invención, la designación estereoquímica de los substituyentes en los azúcares y el anillo de macrolida, con la excepción de la epimerización en la posición 4", cuando se anota, son aquellos de la eritromicina A natural.

Se consideran también dentro del alcance de la presente invención los derivados de eritromicina B que correspondan a aquellos de las Fórmulas I y II. Estos compuestos de eritromicina B son intermedios útiles y se preparan mediante el mismo procedimiento sintético que se ha descrito en la presente para los compuestos de eritromicina A. Los intermedios de la eritromicina B también se convierten mediante los procedimientos descritos en la presente en aminas de eritromicina B que corresponden a los compuestos de las Fórmulas III y IV de la presente invención. Las aminas de eritromicina B son también útiles como agentes antibacterianos.

#### Descripción Detallada de la Invención

De conformidad con los procedimientos empleados para sintetizar los agentes antibacterianos derivados de 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A de la presente invención, el siguiente esquema que comienza con 2'-alcanoil-eritromicina A, o un derivado del mismo, se representan de la siguiente manera:



La oxidación selectiva de I' y II' en I y II, respectivamente, (Y=O) es el primero de los procedimientos de la presente invención y consiste de hacer reaccionar los compuestos I' y II' con anhídrido trifluoroacético y dimetilsulfóxido seguido por la adición de amina terciaria tal como trietilamina.

En la práctica, el anhídrido trifluoroacético y el dimetilsulfóxido se combinan inicialmente en un solvente inerte en la reacción a temperatura de aproximadamente  $-65^{\circ}\text{C}$ . Después

de 10 a 15 minutos, los alcoholes I° y II° se añaden a un régimen tal que la temperatura se mantiene a aproximadamente  $-65^{\circ}\text{C}$ . y no se eleva a más de  $-30^{\circ}\text{C}$ . A temperaturas mayores de  $-30^{\circ}\text{C}$ . el complejo de anhídrido trifluoacético y dimetilsulfóxido no es estable. La temperatura de reacción se mantiene entre  $-30^{\circ}$  y  $-65^{\circ}\text{C}$ . durante aproximadamente quince minutos y luego se disminuye hasta aproximadamente  $-70^{\circ}\text{C}$ . Se añade una amina terciaria a la vez y la reacción se deja calentar durante un período de diez a quince minutos. La mezcla de reacción se trata subsecuentemente con agua y se elabora.

Con respecto a las cantidades de los reactivos, para cada mol del sustrato de alcohol empleado, se requiere un mol de cada uno de anhídrido trifluoacético y dimetilsulfóxido. Experimentalmente, es ventajoso emplear un exceso de uno a cinco veces del anhídrido y del dimetilsulfóxido a fin de acelerar la terminación de la reacción. La amina terciaria empleada debe corresponder a la cantidad molar del anhídrido trifluoacético usado.

El solvente inerte a la reacción utilizada en este procedimiento debe ser uno que solubiliza apreciablemente los reactivos y que no reaccionan hasta un grado apreciable ya sea con los reactivos o con los productos formados. Puesto que este procedimiento de oxidación se lleva a cabo a temperatura de  $-30^{\circ}$  a  $-65^{\circ}\text{C}$ . se prefiere que además de que tenga las características anteriormente citadas el solvente posea una temperatura de congelación inferior a la temperatura de reacción. Estos

solventes o mezclas de los mismos, que llenan estos criterios son tolueno, cloruro de metileno, acetato de etilo, cloroformo o tetrahidrofurano. Los solventes que llenan los requisitos anteriormente citados, pero que tienen una temperatura de congelación superior a la temperatura de reacción se pueden emplear en cantidades pequeñas o en combinación con uno de los solventes preferidos. El solvente especialmente preferido para este procedimiento es el cloruro de metileno.

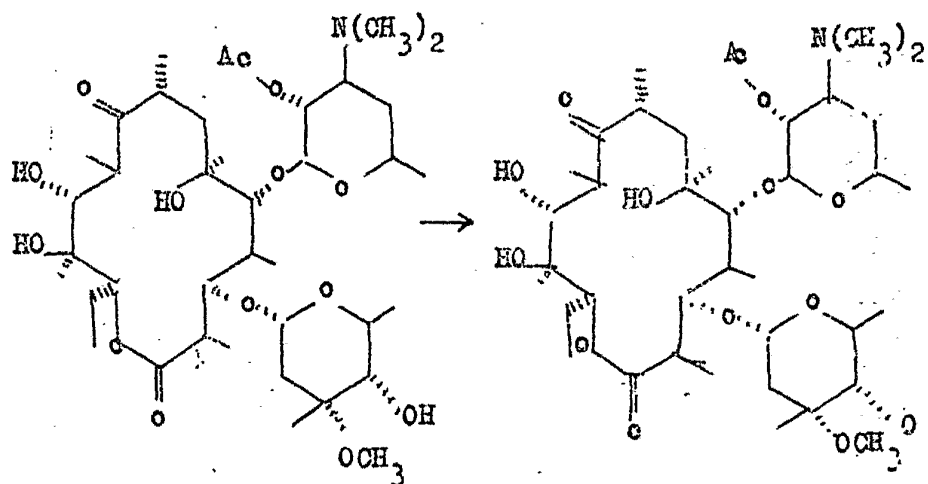
Los compuestos preferidos se preparan mediante este procedimiento son 2'-acetil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A, 11,2'-diacetil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A, 6,9-hemicetal y 2'-acetil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A, 6,9-hemicetal éster de 11,12-carbonato.

El tiempo de reacción no es crítico y depende de la temperatura de reacción y de la reactividad inherente de los reactivos de partida. A temperaturas de aproximadamente  $-30^{\circ}$  a  $-65^{\circ}\text{C}$ ., la reacción se completa en de quince a treinta minutos.

En cuanto al orden de adición de los reactivos, se prefiere que el anhídrido trifluoacético se combine con el dimetilsulfóxido seguido por la adición del sustrato de alcohol requerido. Se sugiere además, tal y como se ha mencionado anteriormente, que la temperatura de reacción se mantenga a menos de  $-30^{\circ}\text{C}$ . Esto es de acuerdo con las enseñanzas de Omura y otros, J. Org. Chem., 41, 957 (1976).

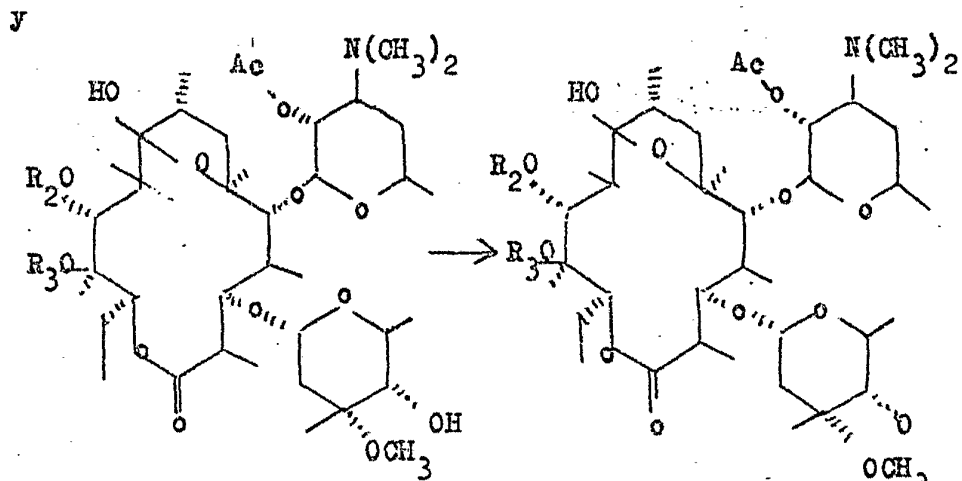
El segundo procedimiento de la invención reivindicada

que se usa para preparar los intermedios que conducen a los agentes antibacterianos útiles, está representado mediante el siguiente esquema:



I'

I



II'

II

El segundo procedimiento representa una reacción de

oxidación en donde el substituyente de 4"-hidroxi de I' y II', en donde Ac y R<sub>2</sub> cada uno es alcanóilo de dos a tres átomos de carbono, R<sub>3</sub> es hidrógeno, y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> cuando se toman juntos son  $\overset{O}{\underset{|}{-C-}}$ , se oxida en un compuesto de 4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A.

El procedimiento consiste del uso de N-clorosuccinimida y dimetilsulfuro como el agente oxidante. En la práctica, estos dos reactivos se combinan primero juntos en un solvente inerte a la reacción a temperatura de aproximadamente 0°C. Después de diez a veinte minutos, la temperatura se diluye hasta 0° y hasta -25°C. y el substrato de alcohol I' o II' se añade mientras que se mantiene la temperatura anteriormente mencionada. Después de dos a cuatro horas de tiempo de reacción, se añade una amina terciaria, tal como trietilamina, y la mezcla de reacción se hidroliza y se elabora.

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

El solvente inerte a la reacción utilizada en el procedimiento reivindicado debe ser uno que solubilice apreciablemente los reactivos y que no reaccione hasta un grado apreciable ni con los reactivos ni con los productos formados. Puesto que

la reacción se lleva a cabo a temperatura de aproximadamente 0° a -25°C. se prefiere que, además de que tenga las características anteriores posea una temperatura de congelación inferior a la temperatura de reacción. Estos solventes o mezclas de los mismos, que llenan estos criterios son el tolueno, acetato de etilo, cloroformo, cloruro de metileno o tetrahidrofurano. Los solventes que llenan los requisitos anteriormente citados pero que tienen una temperatura de congelación mayor que la temperatura de reacción pueden también emplearse en cantidades pequeñas en combinación con uno o más de los solventes preferidos. El solvente especialmente preferido por el procedimiento reivindicado es el tolueno-benceno.

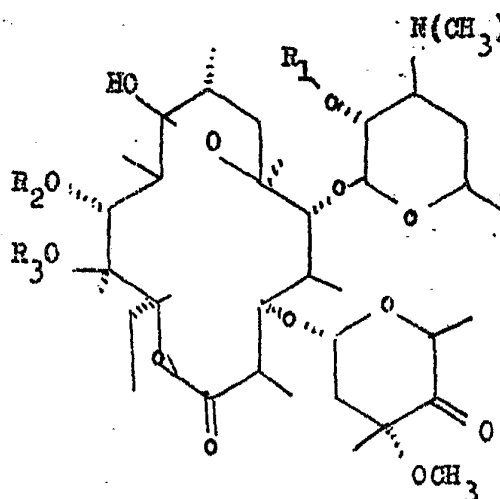
Los compuestos preferidos que se preparan mediante este procedimiento son 11,2'-diacetil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A, 6,9-hemiacetal, 2'-acetil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A, 6,9-hemiacetal, éster de 11,12-carbonato y 2'-acetil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A.

El tiempo de reacción no es crítico y depende de la concentración, la temperatura de reacción y la reactividad inherente de los reactivos. A una temperatura de reacción de 0° a -25°C. el tiempo de reacción es de aproximadamente dos a cuatro horas.

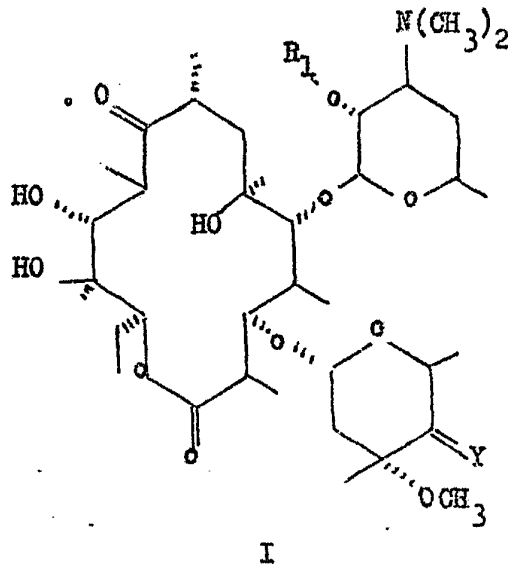
Con respecto al orden de adición, como se ha mencionado anteriormente, se prefiere que el sustrato de alcohol I' o II' se añada al derivado de succinimida y dimetilsulfuro premezclados.

Ambos de los procedimientos descritos en la presente se ven como únicos debido a la selectividad de la oxidación que se efectúa exclusivamente en el sustituyente de 4"-hidroxi- dejando los otros alcoholes secundarios en la molécula inalterados.

El intermedio útil de los compuestos de 4"-deoxi-4"-oxo de la fórmula:



en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> cada uno es alcenoilo de dos a tres átomos de carbono y R<sub>3</sub> es hidrógeno, se preparan tratando el compuesto de la fórmula:



en donde Y es O,  $R_1$  es alcancilo de dos a tres átomos de carbono, con un anhídrido alcánico ( $R_2O$ ) y piridina.

En la práctica, la cetona I se pone en contacto con un exceso del anhídrido en piridina como el solvente. Se prefiere que se emplee en la reacción tanto así como un exceso de cuatro veces el anhídrido.

La reacción convenientemente se lleva a cabo a temperaturas ambiente. A estas temperaturas de reacción el tiempo de reacción es de aproximadamente doce a veinticuatro horas.

La remoción del residuo de alcancilo en la posición 2'-de las cetonas intermedias I (Y = O) y II se lleva a cabo a través de una reacción de solvolisis en donde el compuesto relacionado, la 2'-alcancil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A se agita con un exceso de metanol dejándose reposar durante la noche a temperatura ambiente. La remoción del metanol y la purificación subsecuente, cuando sea necesaria del producto resi-

dual proporciona los compuestos de la fórmula I ( $Y = O$ ) y II, en donde  $R_1$  es hidrógeno.

Como se ha mencionado anteriormente, las cetonas de las fórmulas I ( $Y = O$ ) y II son intermedias útiles que conducen a los agentes antibacterianos de 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A de la presente invención de las fórmulas III y IV. Se prefieren como intermedios en este grupo 2"-acetil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A, 6,9-hemicetal éster de 11,12-carbonato y 4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A, 6,9-hemicetal éster de 11,12-carbonato.

Pueden emplearse varias vías sintéticas para la preparación de los agentes antibacterianos de las fórmulas III y IV a partir de las cetonas requeridas I ( $Y = O$ ) y II.

La preparación de los compuestos de 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A de la fórmula III se lleva a cabo mediante la condensación de las cetonas II con la sal de amonio de un ácido alcanóico inferior y la reducción subsecuente de la imina generada, in situ. El término "alcanóico inferior" se refiere en este caso, a un ácido que tiene de dos a cuatro átomos de carbono.

En la práctica, una solución de la cetona II en un alcohol inferior, tal como metanol o isopropanol, se trata con la sal de amonio de un ácido alcanóico inferior, tal como ácido acético y la mezcla de reacción enfriada se trata con el agente reductor, el cianoborohidruro de sodio. La reacción se deja continuar a temperatura ambiente durante varias horas antes de que se hidrolice subsecuentemente y el producto se aísla.

Aún cuando se necesita un mol de alcanoato de amonio por mol de cetona, se prefiere que se emplee un exceso tan grande así como de diez veces a fin de asegurar la formación completa y rápida de la imina. Estas cantidades excesivas parece ser que tienen pocos efectos perjudiciales en la calidad del producto.

Con respecto a la cantidad del agente reductor que va a emplearse por mol de la cetona, se prefiere que se use aproximadamente dos moles del cianoborohidruro de sodio por mol de cetona.

El tiempo de reacción variará con la concentración, la temperatura de la reacción y la reactividad inherente de los reactivos. A temperatura ambiente, la temperatura de reacción preferida, la reacción se completa esencialmente dentro de un período de dos o tres horas.

Cuando el solvente de alcohol inferior es metanol, tal y como se ha mencionado anteriormente hay una solvólisis considerable de cualquier grupo de alcenoilo en la posición 2°. A fin de evitar la remoción de este residuo se prefiere que se use isopropanol como el solvente de reacción.

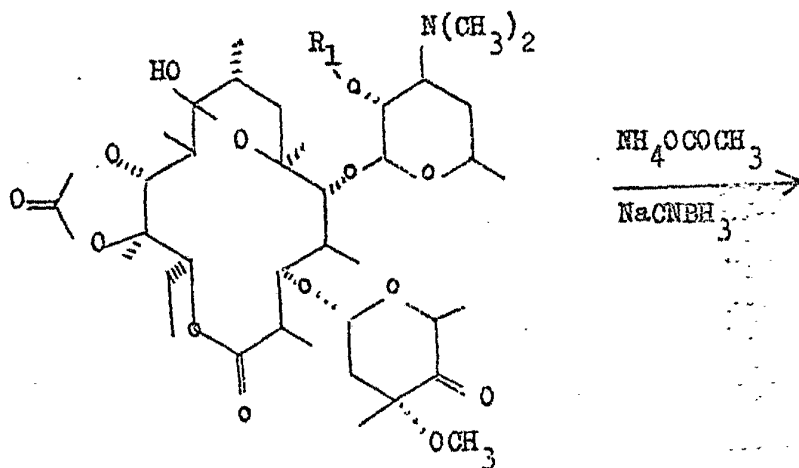
El alcanoato de amonio p referido, tal y como se ha indicado anteriormente para esta reacción es el acetato de amonio.

Al aislar los derivados de 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A deseados de cualesquiera de los productos no básicos o el material de partida, se aprovecha la ventaja de la natura-

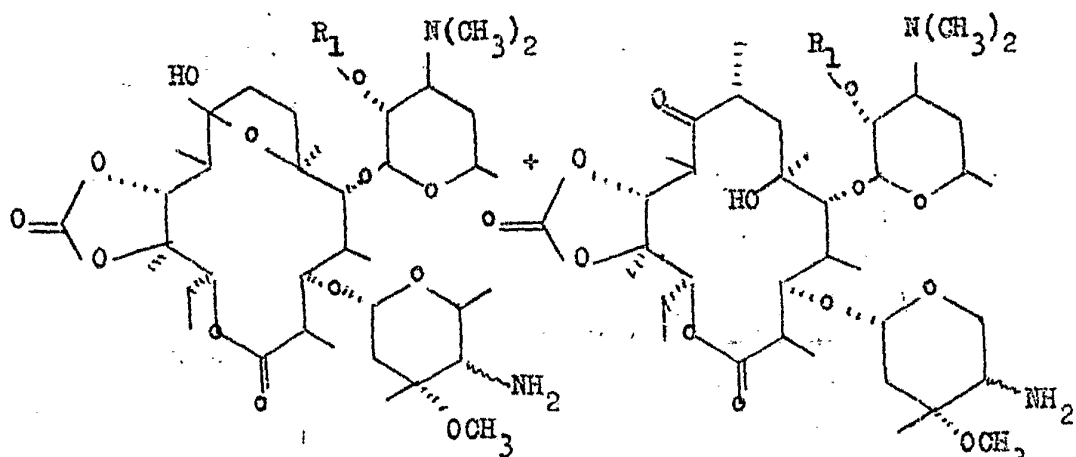
leza básica del producto final. Correspondientemente, una solución acuosa del producto se extrae a través de una escala de pH que aumenta gradualmente de manera tal que se extraen los materiales neutrales o no básicos a un valor de pH menor y el producto a un pH mayor de 5. Los solventes de extracción ya sea acetato de etilo o éter de dietilo, se controlaban con salmuera y agua, se secan sobre sulfato de sodio y el producto no se obtiene mediante remoción del solvente. La purificación adicional, si es necesario, puede efectuarse mediante cromatografía de columna en gel de sílice de acuerdo con los procedimientos conocidos.

Como se ha mencionado anteriormente, la solvólisis del grupo de 2'-alcancilo a partir del derivado de 2'-alcancil-4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A apropiado se puede efectuar permitiendo que una solución de metanol del compuesto repose durante la noche a temperaturas ambiente.

Durante la aminación de las cetonas de la Fórmula II en donde  $R_2$  y  $R_3$  cuando se toman juntos son  $\overset{O}{\parallel}C-$  y  $R_1$  es alcancilo de dos a tres átomos de carbono o hidrógeno, se observará que se producen las aminas relacionadas con ambas Fórmulas II y IV. Esto está representado mediante el siguiente esquema:



II  
 $(R_2 + R_3 = -\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-)$



III  
 $(R_2 + R_3 = -\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-)$

IV  
 $(R_3 + R_4 = -\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-)$

Los productos III y IV de amina tal y como se representan se separan convenientemente mediante cristalización selectiva a partir de éter de diétilo. La recristalización de la mezcla de los

productos III y IV tal y como se representa de acetona-agua induce la formación del hemiacetal en la amina de la Fórmula IV dando por resultado el aislamiento del producto III como el único producto.

La primera vía sintética directa para los compuestos de amina de la Fórmula IV es la misma vía que se ha discutido anteriormente y consiste de la condensación de la cetona I con el alcatoato de amonio seguido por reducción en la imina generada in situ con cianoborohidruro de sodio.

Los compuestos de la Fórmula IV, en donde  $R_1$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son como se ha definido anteriormente, también se preparan mediante la reducción de la imina anteriormente mencionada usando hidrógeno y un catalizador de hidrogenación apropiado. Experimentalmente, la cetona apropiada (I) en un alcohol inferior, tal como metanol o isopropanol, se trata con la sal de amonio de un ácido alcohólico inferior, tal como ácido acético, y el catalizador de hidrogenación y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno hasta que se haya completado esencialmente la reacción.

Aún cuando se necesita un mol del alcatoato de amonio por mol de cetona, se prefiere que se emplee un exceso tan grande así como de diez veces, a fin de asegurar la formación completa y rápida de la imina. Dichas cantidades excesivas parece ser que tienen pocos efectos perjudiciales en la calidad del producto.

El catalizador de hidrogenación puede seleccionarse

de una amplia escala de agentes; el níquel de Raney y paladio sobre carbono del 5 al 10 por ciento sin embargo, son los catalizadores preferidos. Estos pueden usarse en cantidades variables dependiendo de que tan rápidamente se complete la reacción. Puede emplearse de manera efectiva cantidades de 10 a 200 por ciento del peso de I.

La presión del gas de hidrógeno en el recipiente de hidrogenación también tiene influencia en el régimen de reacción. Se prefiere, por razones de conveniencia del tiempo de reacción, que se emplea una presión inicial de 3.515 kilogramos por centímetro cuadrado. También se prefiere, por razones de conveniencia, que la reducción se lleve a cabo a temperaturas ambiente.

El tiempo de reacción depende en un número de factores incluyendo la temperatura, la presión, la concentración de los reactivos y la reactividad inherente de los reactivos. Bajo las condiciones preferidas anteriormente mencionadas, la reacción se completa en de 12 a 24 horas.

El producto se aísla mediante filtración del catalizador agotado y la remoción del solvente al vacío. El material residual se trata subsecuentemente con agua y el producto se aísla de materiales no básicos mediante extracción del producto básico del agua a valores de pH que varían que se han descrito anteriormente.

Como se ha indicado anteriormente, cuando el solvente de alcohol inferior es metanol, hay una solvolisis considerable

de cualquier grupo alcanoilo en la posición 2'. A fin de evitar la reacción de este residuo se prefiere que se use isopropanol como el solvente de reacción.

La segunda vía sintética para los agentes antibacterianos de 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A de la fórmula IV consiste de la conversión inicial de las cetonas de la fórmula I ( $Y = O$ ) en una oxima o un derivado de oxima, es decir,  $Y = N-OH$  y  $N-O-\overset{O}{\parallel}CCH_3$  seguido por reducción de la oxima o al derivado de la misma.

Las oximas de las cetonas I ( $Y = O$ ) se preparan haciendo reaccionar las cetonas con hidrocloreuro de hidroxilamina y carbonato de bario en metanol o isopropanol, a temperatura ambiente. En la práctica, se prefiere que se emplee un exceso de hidroxilamina, y tanto así como un exceso de tres veces proporciona el intermedio deseado, en buenos rendimientos. Empleando temperaturas ambiente y un exceso de hidroxilamina se permite la preparación del derivado de oxima deseado en un período de reacción de una a tres horas. El carbonato de bario se utiliza en cantidades molares que son el doble de la cantidad del hidrocloreuro de hidroxilamina empleado. El producto se aísla mediante la adición de la mezcla de reacción al agua seguido por basificación hasta un pH de 9.5 y extracción con un solvente inmiscible en agua, tal como acetato de etilo.

Alternativamente, la mezcla de reacción puede filtrarse y el producto filtrado se concentra al vacío hasta sequedad. El residuo se divide subsecuentemente entre agua a un pH de

9.0 a 9.5 y un solvente inmiscible en agua.

La preparación de los compuestos de O-acetiloxima de la Fórmula I ( $Y = N-O-\overset{O}{\parallel}CCH_3$ ) se lleva a cabo mediante acetilación de la oxima correspondiente. Experimentalmente, un mol de oxima se hace reaccionar con un mol de anhídrido acético en presencia de un mol de piridina o trietilamina. El uso de un exceso del anhídrido y piridina ayuda a completar la reacción y se prefiere un exceso del 30 al 40 por ciento. La reacción se lleva a cabo de mejor manera en un solvente aprótico tal como benceno o acetato de etilo, a temperatura ambiente, durante la noche. Al completarse la reacción, se añade agua, el pH se ajusta a un valor de 9.0 y el producto se separa en la capa del solvente.

La oxima y derivados de oxima preferidos que son intermedios útiles que conducen a los agentes antibacterianos derivados de 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A incluyen oxima de 2'-acetil-4"-oxo-eritromicina A, O-acetiloxima de 2'-acetil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A, oxima de 4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A y O-acetiloxima de 4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A.

La reducción de los derivados de cetona ( $Y = N-OH$  o  $N-O-\overset{O}{\parallel}CCH_3$ ) se lleva a cabo mediante hidrogenación catalítica en donde una solución de la oxima o derivado de la misma en un alcohol inferior tal como isopropanol, y un catalizador de níquel de Raney se agita en una atmósfera de hidrógeno a una presión inicial de 70.300 kilogramos por centímetro cuadrado

a temperatura ambiente, durante la noche. La filtración del catalizador agotado seguido por remoción del solvente desde el producto filtrado proporciona el aislamiento del agente antibacteriano, el 4"-deoxi-4"-amino deseado, relacionado con la Fórmula IV. Si se emplea metanol, como el solvente en esta reducción, es probable que se efectúe la solvólisis de un residuo de 2'-alcancilo. A fin de evitar esta reacción secundaria se emplea isopropanol.

Se prefieren entre estos agentes antibacterianos derivados de 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A de las Fórmulas III y IV, ambos epímeros de 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A, 6,9-hemicetal, éste r de 11,12-carbonato y 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A, del éster de 11,12-carbonato de 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A.

En la utilización de la actividad quimioterapéutica de estos compuestos de las Fórmulas III y IV de la presente invención que forman sales, se prefiere desde luego usar las sales farmacéuticamente aceptables. Aún cuando la naturaleza de insolubilidad en agua, alta toxicidad o falta de naturaleza cristalina puede hacer que ciertas especies de sal específicas sean inapropiadas o menos deseables para usarse en una aplicación farmacéutica determinada, las sales insolubles en agua o tóxicas pueden convertirse en las bases farmacéuticamente aceptables correspondientes mediante descomposición de las sales y como se describe en lo que antecede, o alternativamente pueden convertirse en cualquier sal de adición de ácido farma-

cefticamente aceptable desecada.

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

Como se ha mencionado anteriormente, la estereoquímica de los materiales de partida que conducen a los agentes antibacterianos de la presente invención es aquella del material natural. La oxidación del grupo de 4"-hidroxilo en una cetona, y la conversión subsecuente de la cetona en 4"-aminas presenta una oportunidad para que la estereoquímica del 4"-substituyente cambie de aquella del producto natural. Correspondientemente, cuando los compuestos I (Y=O) y II se convierten en aminas, mediante uno de los procedimientos descritos en lo que antecede, es posible que se formen dos aminas epiméricas. Experimentalmente, se observa que ambas aminas epiméricas están presentes en el producto final en relaciones variables, dependiendo de la elección del método sintético. Si el producto aislado consiste predominantemente de uno de los epímeros, ese epímero puede purificarse mediante recristalización repetida a partir de un solvente apropiado hasta una temperatura de fusión constante. El otro epímero, aquel presente en cantidades 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 tales como por ejemplo la evaporación del agua madre y la recristalización repetida del residuo en un producto de temperatura de fusión constante.

Aún cuando la mezcla de epímeros puede separarse mediante métodos conocidos para aquellas personas expertas en el ramo, debido a razones prácticas es ventajoso usar la mezcla tal y como se aisla de la reacción. Sin embargo, frecuentemente es ventajoso purificar la mezcla de epímeros mediante por lo menos una recristalización a partir de un solvente apropiado sometiéndola a cromatografía de columna o cromatografía de líquido de alta presión, separación del solvente o mediante trituración en un solvente apropiado. Esta purificación aún cuando no necesariamente separa los epímeros, remueve materiales extraños tales como los materiales de partida y los subproductos indeseables.

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

Los derivados novedosos de 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A que se describen en la presente exhiben actividad in vitro contra una variedad de microorganismos gram positivos, v. gr., Staphylococcus aureus y Streptococcus pyogenes, y contra ciertos microorganismos gram negativos tales como aquellos de forma esférica o elipsoidal (cocci). Su actividad se demuestra fácilmente mediante pruebas in vitro contra varios microor-

ganismos 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 semejantes; para fines de esterilización, v. gr., utensilios en habitaciones de enfermos, y agentes antimicrobianos industriales, por ejemplo en el tratamiento de agua, el control de cieno, y la conservación de la pintura y la 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 puede disolver o dispersar en portadores usualmente líquidos tales como agua, alcohol, glicoles o mezclas de los mismos u otros medios inertes farmacéuticamente aceptables; es decir, medios que no tienen efecto perjudicial en el ingrediente activo. Para estos objetos, por lo general será aceptable emplear concentraciones de 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 y sus sales de adición de ácido son activos contra microorganismos gram positivos y ciertos microorganismos gram negativos. v. gr., Pasteurella multocida y Neisseria sicca, in vivo mediante vías de administración oral y/o parenteral en animales, incluyendo los seres humanos. Su actividad in vivo es más limita-

da con relación a los organismos susceptibles y se determina mediante el procedimiento usual que consiste infectar ratones de 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 de ellos se inoculan intraperitonealmente con cultivos diluidos apropiados que contienen aproximadamente de 1 a 10 veces la DL<sub>100</sub> (la concentración más baja de organismos que se requieren para producir un 100 por ciento de muertes). Las pruebas de control se llevan a cabo simultáneamente en las cuales los ratones reciben un inóculo de diluciones más bajas como una comprobación en la variación posible de la virulencia del organismo de prueba. El compuesto de prueba se administra a 0.5 horas después de la inoculación y se repite a las 4, 24, y 48 horas después. Los ratones sobrevivientes se mantienen durante 4 días después del último tratamiento y se registra 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 miligramos por kilogramos hasta aproximadamente 200 miligramos por kilogramos de peso de cuerpo por día. La escala de dosificación favorable es de aproximadamente de 5 miligramos por kilogramo a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo por día y la escala preferida es de aproximadamente 5 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 Ringer, : no acuosas tales como aceites grasos de origen vegetal (semilla de algodón, aceite de cacahuata, aceite de maíz y aceite de ajonjolí) dimetilsulfóxido y otros vehículos no acuosos que no interfieran con la eficiencia terapéutica de la preparación y que sea no tóxicas en el volumen o proporción usados (glicerol, propilenglicol, sorbitol). Además, las composiciones apropiadas para preparación extemporáneas de soluciones antes de la administración se pueden elaborar ventajosamente. Estas composiciones pueden incluir diluyentes líquidos, por ejemplo, propilenglicol, carbonato de dióxido, glicerol, sorbitol, etc.,; agentes de estabilización, y hialuronidasa, anestésicos locales y sales inorgánicas para proporcionar las propiedades farmacológicas deseables. Estos compuestos pueden también combinarse con varios portadores inertes farmacéuticamente aceptables incluyendo diluyentes sólidos, vehículos acuosos, solventes orgánicos no tóxicos en la forma de cápsulas, pastillas, comprimidos, trociscos, mezclas secas, suspensiones, soluciones, elixires y soluciones o suspensiones parenterales. Por lo general, los compuestos se usan en forma de dosificación distintas 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, muchas variaciones de los cuales son posibles sin desviarse del espíritu o alcance de la misma.

EJEMPLO I

2'-Acetil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A

A 3 mililitros de cloruro de metileno y 0.328 mililitros de dimetilsulfóxido enfriado a temperatura de aproximadamente  $-65^{\circ}\text{C}$ . y mantenido bajo una atmósfera de nitrógeno, se añaden 0.652 mililitros de anhídrido trifluoacético. Después de aproximadamente un minuto, se forma una suspensión espesa de color blanco que indica la presencia del complejo de anhídrido trifluoacético - dimetilsulfóxido. A la suspensión espesa resultante se añade por gotas una solución de 1.0 gramos de 2'-acetileritromicina A . acetato de etilo, que se obtiene mediante recristalización de 2'-acetileritromicina A a partir de acetato de etilo, en 7 mililitros de cloruro de metileno manteniendo la temperatura a aproximadamente  $-65^{\circ}\text{C}$ . La mezcla resultante se agita durante 15 minutos, a temperatura de aproximadamente  $-60^{\circ}\text{C}$ . y luego se enfría a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Se añade rápidamente trietilamina (1.61 mililitros) a la mezcla de reacción y el baño de enfriamiento se remueve. Después de agitarse durante 15 minutos, la solución se añade a 10 mililitros de agua y el pH de la fase acuosa se ajusta a un valor de 10. La fase orgánica se separa, se lava sucesivamente con agua (3 ve-

ces 10 mililitros) y una solución de salmuera (1 vez 10 mililitros) y se seca sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente bajo presión reducida proporciona 929 miligramos del producto crudo. La recristalización de cloruro de metileno y hexano proporciona 320 miligramos del producto purificado de temperatura de fusión de 105° a 108°C.

Resonancia Magnética Nuclear ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.28 (3H)s, 2.21 (6H)s y 2.03 (3H)s.

De manera semejante, comenzando con 2'-propionil-eritromicina A-acetato de etilo y siguiendo el procedimiento anterior se proporciona la 2'-propionil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A.

#### EJEMPLO 2

##### 4"-Deoxi-4"-oxo-eritromicina A

Una solución de 4.0 gramos de 2'-acetil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A en 75 mililitros de metanol se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. El solvente se remueve al vacío y la espuma de color blanco residual se recristaliza de cloruro de metileno - hexano, 3.44 gramos de temperatura de fusión de 170.5 - 172.5°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.36 (3H)s, y 2.33 (6H)s.

Un producto idéntico al anterior se aísla cuando la 2'-propionil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A se trata con metanol, a temperatura ambiente.

EJEMPLO 3

2'-Acetil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A

A una solución agitada de 13.7 gramos de 4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A en 100 mililitros de acetato de etilo se añaden 2.3 mililitros de anhídrido acético y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante dos horas. La solución se añade a 100 mililitros de agua y el pH de la fase acuosa se eleva hasta un valor de 9.5 mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio de concentración 6N. La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra para proporcionar 14.5 gramos de una espuma de color blanco idéntica, después de la recristalización de cloruro de metileno - hexano, al producto del Ejemplo 1.

EJEMPLO 4

Oxina de 2'-acetil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A

A 500 mililitros de metanol se añaden 10.8 gramos de 2'-acetil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A, 1.94 gramos de hidrocloreuro de hidroxilamina y 11.0 gramos de carbonato de bario, y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 3.5 horas. La mezcla se filtra y el producto filtrado se concentra bajo presión reducida. La espuma residual se absorbe en acetato de etilo que subsecuentemente se lava

con agua a un pH de 9.5. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío para proporcionar 10.6 gramos del producto desecado.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  
3.33 (3H)s, 2.30 (6H)s y 2.06 (3H)s.

EJEMPLO 5

O-acetiloxima de 2'-acetil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A

A una solución de 330 miligramos de oxima de 2'-acetil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A en 30 mililitros de acetato de etilo se añaden con agitación 64.2 microlitros de anhídrido acético, y la reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se añaden 15.8 microlitros adicionales del anhídrido acético y 23.4 microlitros de trietilamina y la agitación se continúa durante 4 horas. La mezcla de reacción se añade a agua y el pH se ajusta a un valor de 9.0. La capa de acetato de etilo se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío para proporcionar 300 miligramos del producto desecado.

Espectro de resonancia Magnética Nuclear ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  
3.38 (3H)s, 2.25 (5H)s, 2.20 (3H)s, 2.05 (3H)s y  
1.56 (3H)s.

De manera semejante substituyendo la oxima de 2'-propionil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A y la oxima de 4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A por la oxima de 2'-acetil-4"-

deoxi-4"-exo-eritromicina A en el procedimiento anterior, se preparan los derivados de O-acetilo respectivos.

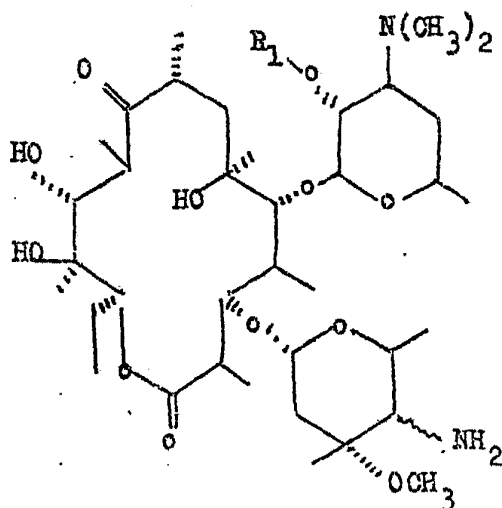
#### EJEMPLO 6

##### 2'-acetil-4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A

Una mezcla de 14.0 gramos de O-acetiloxima de 2'-acetil-4"-deoxi-4"-exo-eritromicina A y 60 gramos de isopropanol lavado con níquel de Raney en 400 mililitros de isopropanol se agita en una atmósfera de hidrógeno a una presión inicial de 70.300 kilogramos por centímetro cuadrado durante la noche a temperatura ambiente. El catalizador se filtra y el producto filtrado se concentra hasta formar una espuma de color blanco. El residuo se redisuelve en 400 mililitros de isopropanol y se combina con 50 gramos de isopropanol fresco lavado con níquel de Raney. La hidrogenación se continúa durante la noche a temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno inicial de 70.300 kilogramos por centímetro cuadrado. El catalizador se filtra y el producto filtrado se concentra al vacío hasta sequedad para proporcionar 8.1 gramos del producto deseado.

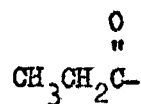
#### EJEMPLO 7

Comenzando con la O-acetiloxima apropiada y empleando el procedimiento del Ejemplo 6, se preparan los siguientes análogos de 4"-amino-eritromicina A.



R<sub>1</sub>

H-



EJEMPLO 8

4''-Deoxi-4''-amino-eritromicina A

Una solución de 2.17 gramos de 2'-acetil-4''-deoxi-4''-amino-eritromicina A en 50 mililitros de metanol se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se remueve bajo presión reducida y la espuma residual se trata con una mezcla de 50 mililitros de cloroformo y 50 mililitros de agua. El pH de la capa acuosa se ajusta a un valor de 9.5 y la capa orgánica se separa. La capa de cloroformo se trata con agua fresca y el pH se ajusta a un valor de 4.0. El pH de la capa acuosa acídica que contiene el producto se ajusta gradualmente a un valor de 5, 6, 7, 8 y 9 mediante la adición de una base, extrayéndose a cada pH con cloroformo fresco. Los extractos a un pH de 6 y 7 contienen la porción predominante del producto

y estos se combinan y se tratan con agua fresca a un pH de 4. La capa acuosa de nuevo se ajusta a un valor de pH de 5, 6 y 7 extrayéndose durante cada pH con cloroformo fresco. El extracto de cloroformo a un pH de 6 se seca sobre sulfato de sodio y se concentra para proporcionar 249 miligramos del producto como una mezcla epimérica.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):

3.30 (1H)s, 3.26 (2H)s, 2.30 (5H)s y 1.46 (3H)s.

De manera semejante, se preparan 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A mediante solvolisis con metanol de 2"-propionil-4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A.

#### EJEMPLO 9

##### 4"-Deoxi-4"-amino-eritromicina A

A una solución agitada de 3.0 gramos de 4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A en 30 mililitros de metanol bajo una atmósfera de nitrógeno se añaden 3.16 gramos de acetato de amonio seco. Después de 5 minutos, 188 miligramos de cianoborohidruro de sodio se lavan en la mezcla de reacción con 5 mililitros de metanol y la reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La solución de un color amarillo claro se vacía en 300 mililitros de agua y el pH se ajusta a un valor de 6.0. La fase acuosa se extrae a un pH de 6, 7, 7.5, 8, 9 y 10 usando 125 mililitros de éter de diétilo para cada extracción. Los extractos a un pH de 8, 9 y 10 se combinan y se lavan con 125 mililitros de agua fresca. La capa

acuosa separada se extrae con éter (1 x 100 mililitros) a un pH de 7, acetato de etilo (1 x 100 mililitros) a un pH de 7, éter (1 x 100 mililitros) a un pH de 7.5, acetato de etilo (1 x 100 mililitros) a un pH de 7.5 y acetato de etilo (1 x 100 mililitros) a un pH de 8, 9 y 10. Los extractos de acetato de etilo a un pH de 9 y 10 se combinan, se lavan con una solución de salmuera saturada y se secan sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente al vacío proporciona 30 miligramos de una mezcla epimérica del producto deseado como una espuma de color marfil.

#### EJEMPLO 10

##### 4"-Deoxi-4"-amino-eritromicina A (epímero sencillo)

Una solución de 10.0 gramos de la mezcla epimérica de 2'-acetil-4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A, en 150 mililitros de metanol se agita a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 72 horas. El solvente se remueve al vacío y el residuo se disuelve en una mezcla agitada de 150 mililitros de agua y 200 mililitros de cloroformo. La capa acuosa se descarta y se añaden 150 mililitros de agua fresca. El pH de la capa acuosa se ajusta a un valor de 5 y la capa de cloroformo se separa. El pH de la fase acuosa se ajusta sucesivamente a un valor de 5.5, 6, 7, 8, y 9, extrayéndose después de cada ajuste con 100 mililitros de cloroformo fresco. Los extractos de cloroformo de un pH de 6, 7 y 8 se combinan

sucesivamente con agua y una solución de salmuera se satura y se seca sobresulfato de sodio. La remoción del solvente bajo presión reducida proporciona 2.9 gramos de una mezcla epimérica de 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A. Una muestra de 1.9 gramos de la mezcla se tritura con éter de dietilo ocasionando se cristalice cierta cantidad de la espuma no disuelta. Los sólidos se filtran y se secan para proporcionar 67 miligramos de un solo epímero de 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A, temperatura de fusión de 140° a 147°C.

EJEMPLO 11

6,9-hemicetal de 11,2'-diacetil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A

Una solución de 10 gramos de 2'-acetil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A en 250 mililitros de piridina se tratan con 40 mililitros de anhídrido acético y la mezcla de reacción resultante se deja reposar a temperatura ambiente durante 10 días. El volumen del solvente se remueve al vacío y el producto concentrado restante se añade a una mezcla de 150 mililitros de agua y 100 mililitros de cloroformo. El pH de la fase acuosa se eleva hasta un valor de 9.0 y el cloroformo se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad.

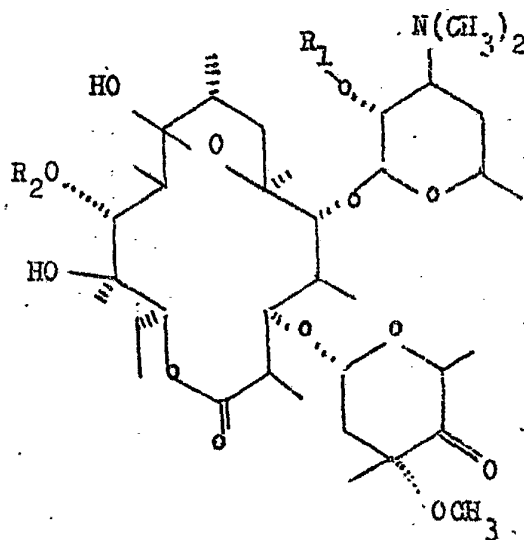
Espectro de Resonancia Magnética Nuclear ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):

3.33 (3H)s, 2.26 (6H)s, 2.10 (3H)s, (3H)s, y

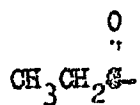
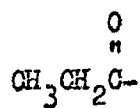
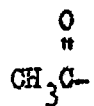
1.55 (3H)s.

EJEMPLO 12

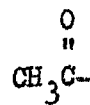
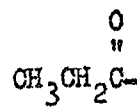
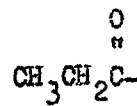
Comenzando con la 4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A apropiada y el anhídrido alcánico requerido y empleando el procedimiento del Ejemplo 11, se sintetizan los siguientes compuestos:



R<sub>1</sub>



R<sub>2</sub>



EJEMPLO 13

6,9-hemicetal de 11,-acetil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A

Una solución de 3.0 gramos de 9,6-hemicetal de 11,2'-diacetil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A en 50 mililitros de metanol se agita bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. El solvente se remueve al vacío para proporcionar el producto deseado (3.0 gramos) como una espuma de color amarillo.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  
3.35 (3H)s, 2.31(6H)s, 2.13 (3H) y 1.55 (3H)s.

De manera semejante los compuestos del Ejemplo 12 se convierten mediante el procedimiento del Ejemplo 13 en 6,9-hemicetal de 11-acetil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A y 6,9-hemicetal de 11-propionil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A.

EJEMPLO 14

6,9-hemicetal de 11-acetil-4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A

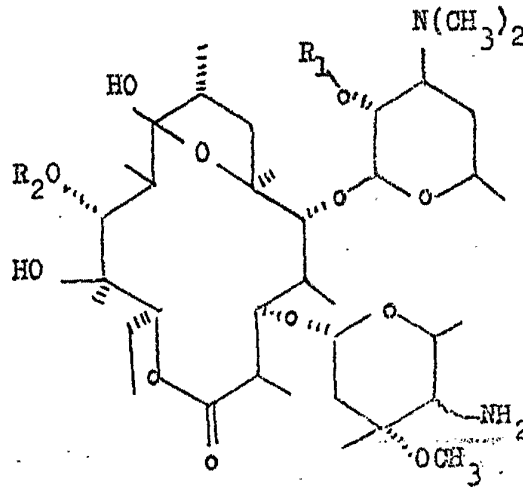
A una solución agitada de 4.4 gramos de 6,9-hemicetal de 11,acetil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A, y 4.38 gramos de acetato de amonio en 75 mililitros de metanol se añaden 305 miligramos de cianoborohidruro de sodio al 85 por ciento. Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se vacía en 300 mililitros de agua a la cual se añaden luego 250 mililitros de cloroformo. El pH de la capa acuosa se ajusta a un valor de 9.8 y la capa de cloroformo se separa. La capa acuosa se extrae con cloroformo de nuevo y

Los extractos de cloroformo se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta formar una espuma de color blanco. La espuma residual se disuelve en una mezcla agitada de 125 mililitros de agua y 125 mililitros de cloroformo fresco y el pH se ajusta a un valor de 4.9. El cloroformo se separa y se descarta y la capa acuosa se ajusta a un pH de 5, 6, 7 y 8, extrayéndose después de cada ajuste con cloroformo fresco. Los extractos de la capa acuosa a un pH de 6 y 7 se combinan, se lavan con una solución de salmuera saturada y se secan sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente proporciona 1.72 gramos del producto deseado como una espuma de color blanco. El producto se disuelve en una cantidad mínima de éter de dietilo y se trata subsecuentemente con hexano hasta turbidez. El producto cristalino que se forma se filtra y se seca, 1.33 gramos, de temperatura de fusión de 204.5° a 206°50C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  
3.31 (2H)s, 3.28 (1H)s, 2.31 (6H)s, 2.11 (3H)s y  
1.5 (3H)s.

#### EJEMPLO 15

Se repite el procedimiento del Ejemplo 14 comenzando con la 4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A apropiada y substituyendo isopropanol por metanol como el solvente de la reacción para proporcionar los siguientes compuestos:



<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>
O    CH <sub>3</sub> -C-	O    CH <sub>3</sub> -C-
O    CH <sub>3</sub> -C-	C    CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -C-
O    CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -C-	O    CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -C-
O    CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -C-	O    CH <sub>3</sub> -C-

EJEMPLO 16

Ester de 11,12-carbonato de 6,9-hemicetal de 2'-acetilertromicina A

A una solución de 13.2 gramos de éster de 11,12-carbonato de 6,9-hemicetal de eritromicina A (Patente Norteamericana Número 3,417,077) en 150 mililitros de benceno se añaden 1.8

mililitros de anhídrido acético y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La solución se vacía en 200 mililitros de agua y la fase acuosa se hace básica hasta un pH de 9.0. La capa de benceno se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío hasta 15.3 gramos de una espuma de color blanco. Al triturarse con 50 mililitros de éter de dietilo la espuma se cristaliza. La filtración y secado del producto proporcionan 12.6 gramos del producto puro, de temperatura de fusión de 224.5° a 228.5°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):

3.36 (3H)s, 2.30 (6H)s, 2.06 (3H)s y 1.61 (3H)s.

De manera semejante, substituyendo una cantidad equivalente del anhídrido propiónico por el anhídrido acético en el procedimiento del Ejemplo 16, se prepara el éster de 11,12-carbonato de 6,9-hemiacetal de 2'-propionileritromicina A.

#### EJEMPLO 17

Ester de 11,12-carbonato de 6,9-hemiacetal de 2'-  
acetil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A

A una suspensión de 6.19 gramos de N-clorosuccinimida en 150 mililitros de tolueno y 50 mililitros de benceno enfriada a temperatura de -5°C. se añaden 4.46 mililitros de dimetilsulfuro. Después de agitarse durante 20 minutos, la suspensión resultante se enfría a temperatura de -25°C. y se añaden por gotas 12.4 gramos del éster de 11,12-carbonato de 6,9-hemice-

tal de 2'-acetileritromicina A, parcialmente disueltos en 80 mililitros de tolueno. La temperatura, que se mantiene entre  $-19^{\circ}$  y  $-25^{\circ}\text{C}$ . durante la adición, se mantiene a  $-25^{\circ}\text{C}$ . durante 2 horas. Al final de este período se añade en una sola vez una cantidad de 6.79 mililitros de trietilamina. El baño de enfriamiento se remueve y la temperatura se deja elevar hasta  $-10^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción luego se vacía en agua y la fase acuosa se ajusta a un pH de 8.4 a 9.0. La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío hasta formar una espuma de color blanco (14.0 gramos). La trituración del residuo con éster dedietilo ocasiona que se cristalice la espuma. La filtración y el secado del producto proporcionan 11.3 gramos del material cristalino de temperatura de fusión de  $212^{\circ}$  a  $213.5^{\circ}\text{C}$ .

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  
5.26 (1H)t, 3.36(3H)s, 2.30(6H)s, 2.13(3H)s,  
1.63 (3H)s y 1.50 (3H)s.

De manera semejante se prepara el éster de 11,12-carbonato de 6,9-hemicetal de 2'-propionil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A mediante el procedimiento del Ejemplo 17 con la reposición del éster de 2'-acetilo por una cantidad equivalente de éster de 11,12-carbonato de 6,9-hemicetal de 2'-propionil-2-eritromicina A,

Ester de 11,12-carbonato de 6,9-hemicetal

4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A

Cuarenta y dos y nueve décimas de gramos del éster de 11,12-carbonato de 6,9-hemicetal de 2'-acetil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A se añaden a 800 mililitros de metanol y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 72 horas. Al remover el solvente al vacío quedan 41 gramos del producto como una espuma de color blanco. El material residual se disuelve en aproximadamente 100 mililitros de acetona seguido por la adición cuidadosa de agua hasta el punto de precipitación. El sólido cristalino resultante se agita durante 40 minutos y luego se filtra y se seca para proporcionar 34.2 gramos del producto deseado, de temperatura de fusión de 186.5° a 188°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>):

5.66 (1H)t, 3.35 (3H)s, 2.35 (6H)s, 1.65 (3H)s y 1.51 (3H)s.

De manera semejante se obtiene el mismo producto cuando una cantidad equivalente del éster de 11,12-carbonato de 6,9-hemicetal de 2'-propionil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A se emplea en el procedimiento anterior en vez del éster de 2'-acetilo.

#### EJEMPLO 19

Ester de 11,12-carbonato de 6,9-hemicetal

de 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A

A 189 gramos de éster de 11,12-carbonato de 6,9-hemiacetal de 4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A en 1200 mililitros de metanol a temperatura ambiente se añaden con agitación 193 gramos de acetato de amonio. Después de 5 minutos, la solución resultante se enfría a temperatura de aproximadamente -5°C. y se trata subsecuentemente con 13.4 gramos de cianoborohidruro de sodio al 85 por ciento en 200 mililitros de metanol a través de un período de adición de 45 minutos. El baño de enfriamiento se remueve y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se reduce en volumen hasta 800 mililitros al vacío y se añade una mezcla agitada de 1800 mililitros de agua y 900 mililitros de cloroformo. El pH se ajusta a un valor de 6.2 a 4.3 con ácido clorhídrico de concentración 6N y la capa de cloroformo se separa. El cloroformo se combina con 1 litro de agua y el pH se ajusta a un valor de 9.5. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 174 gramos de una espuma de color blanco. El material residual se disuelve en una mezcla de un litro de agua y 500 mililitros de acetato de etilo y el pH se ajusta a un valor de 5.5. La capa de acetato de etilo se separa y la capa acuosa se ajusta a un pH de 5.7 y 9.5, sucesivamente, extrayéndose después de cada ajuste de pH con 500 mililitros de acetato de etilo fresco. El extracto de acetato de etilo a un pH de 9.5 se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío hasta sequedad, 130 gramos. Ciento veinte gramos de la espuma

residual se disuelve en una mezcla de 1 litro de agua y un litro de cloruro de metileno. El pH de la capa acuosa se ajusta a un valor de 4.4, 4.9 u 9.4 sucesivamente, extrayéndose después de cada ajuste con un litro de cloruro de metileno fresco. El extracto de cloruro de metileno a un pH de 9.4 se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta presión reducida para proporcionar 32 gramos del producto como una espuma de color blanco. La cristalización de 250 mililitros de acetona-agua (1:1, en volumen/volumen) proporciona 28.5 gramos de los epimeros cristalinos.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear ( $\delta$ ,  $\text{C}^1\text{Cl}_3$ ):

5.20 (1H)m, 3.37 (1,5H)s, 3.34 (1.5H)s,

2.36 (6H)s, 1.66 (3H)s y 1.41 (3H)s.

#### EJEMPLO 20

Separación de los Epimeros de éster de 11,12-carbonato de 6,9-hemicetal de 4'-deoxi-4'-amino-eritromicina A

En una columna de cromatografía de líquido a alta presión (1.27 por 9 centímetros) empacada con gel de sílice Gf 254 impregnado con formamida y que se eluye con cloroformo se aplican 200 miligramos. Se aplica una presión de 16.872 kilogramos por centímetro cuadrado con un régimen de 4.76 centímetros cúbicos por minuto y se emplea una fracción de un tamaño de 10 mililitros. Se recogen las fracciones 14 21 y 24 a 36.

Las fracciones 14 a 21 se combinan y se concentran hasta aproximadamente 50 mililitros. Se añade agua (50 mililitros) y el pH se ajusta a un valor de 9.0. La capa de cloroformo se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra para proporcionar 106 miligramos de una espuma de color blanco. La trituración con éter de dietilo ocasionará que la espuma se cristalice. Después de agitarse a temperatura ambiente durante una hora, el producto cristalino se filtra y se seca, 31.7 miligramos de temperatura de fusión de 194° a 196°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear 100 Mz ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ); 5.24 (1H)d, 5.00 (1H)t, 3.40 3(H)s, 2.40 (6H)s, 1.66 (3H)s y 1.40 (3H)s.

Las fracciones 24 a 36 se combinan y se tratan tal como anteriormente para proporcionar 47.1 miligramos del producto como una espuma de color blanco, que es idéntica al material del Ejemplo 25.

#### EJEMPLO 21

A una suspensión de 11.1 gramos de éster de 11,12-carbonato de 6,9-hemicetal de 2'-acetil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A, en 300 mililitros de isopropanol a temperatura ambiente se añaden con agitación 10.7 gramos de acetato de amonio. Después de 5 minutos se añaden 747 miligramos de cianoborohidruro

de sodio en 130 mililitros de isopropanol a través de un periodo de 30 minutos y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La solución de color amarillo pálido se vacía en 1100 mililitros de agua a la cual se añaden luego 400 mililitros de éter de dietilo. El pH se ajusta a un valor de 4.5 y la capa de éter se separa. La capa acuosa se hace básica hasta un pH de 9.5 y se extrae (2 x 500 mililitros) con cloroformo. Los extractos de cloroformo se combinan se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para proporcionar 7.5 gramos de una espuma de color amarillo. La recristalización del material residual de éter de dietilo proporciona 1.69 gramos que es retenido junto con el agua madre.

El agua madre se trata con 75 mililitros de agua, y el pH se ajusta a un valor de 5.0. La capa de éter se reemplaza por 75 mililitros de éter fresco y el pH se ajusta a un valor de 5.4. El éter se reemplaza por acetato de etilo y el pH se eleva hasta un valor de 10. La capa acuosa básica se extrae (2 x 75 mililitros) con acetato de etilo y el primer extracto de acetato de etilo se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad. La espuma residual (1.96 gramos) se añade a una mezcla de 75 mililitros de agua y 50 mililitros de éter de dietilo y el pH se ajusta a un valor de 5.05. El éter se separa y la capa acuosa se ajusta sucesivamente hasta un pH de 5.4, 6.0, 7.05 y 8.0 después de extraerse después de cada

ajuste de pH con 50 mililitros de éter de dietilo fresco. El pH finalmente se ajusta a un valor de 9.7 y la capa acuosa se extrae con 50 mililitros de acetato de etilo. El extracto de éter llevado a cabo a un pH de 6.0 se combina con 75 mililitros de agua y el pH se ajusta a un valor de 9.7. La capa de éter se separa se seca y se concentra al vacío para proporcionar 450 miligramos de una espuma de color blanco. Espectro de resonancia magnética nuclear 100 Mc ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.20 (1H)t, 3.43 (2H)s, 3.40 (1H)s, 2.38 (6H)s, 2.16 (3H)s, 1.70 (3H)s y 1.54 (3H).

El dato del espectro de resonancia magnética nuclear indica que el producto está constituido de los epímeros de éster de 11,12-carbonato de 6,9-hemicetal de 2'-acetil-4'-deoxi-4"-amino-eritromicina A.

Los 1,69 gramos indicados en lo que antecede se disuelven en una mezcla de 75 mililitros de agua y 75 mililitros de éter de dietilo y el pH se ajusta a un valor de 4.7. El éter se separa y la capa acuosa se extrae adicionalmente con éter fresco (75 mililitros) a un pH de 5.05 y 5.4 y con acetato de etilo (2 x 75 mililitros) a un pH de 9.7. Los extractos de acetato de etilo combinados se secan sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 1.26 gramos de una espuma de color blanco. La cristalización de este material residual proporciona 411 miligramos del producto de temperatura de fusión de 193° a 196°C. (con descomposición).

El agua madre se concentra hasta sequedad y el residuo se disuelve en acetato de etilo caliente. La solución se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos cristalinos que se precipitan se filtran y se secan, para proporcionar 182 miligramos de un producto adicional de temperatura de fusión de 198° a 202°C. (con descomposición).

Espectro de resonancia magnética nuclear: 100 Mc ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.10 (1H)t, 3.34 (2H)s, 3.30 (1H)s, 2.30 (6H)s, 2.08 (3H)s, 1.62 (3H)s y 1.48 (3H)s.

El dato del espectro de resonancia magnética nuclear indica que el producto está constituido de los epímeros del éster de 11,12-carbonato de 2'-acetil-4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A.

De manera semejante cuando se repite el Ejemplo 21, comenzando con el éster de 11,12-carbonato de 6,9-hemicetal-de 2'-propionil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A, se obtiene el éster de 11,12-carbonato de 6,9-hemicetal de 2'-propionil-4"-deoxi 4"-amino-eritromicina A, y el éster de 11, 12-carbonato de 2'-propionil-4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A.

#### EJEMPLO 22

Una solución de 400 miligramos de éster 11,12-carbonato de 6,9-hemicetal de 2'-acetil-4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A, en 20 mililitros de metanol se agita a temperatura am-

biente durante la noche. La solución de reacción se vacía en 100 mililitros de agua seguido por la adición de 50 mililitros de acetato de etilo. El pH se ajusta a un valor de 9.5 y la fase orgánica se separa. La extracción se repite de nuevo con 50 mililitros de acetato de etilo fresco. Los extractos de acetato de etilo combinados se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para proporcionar 392 miligramos de una espuma de color blanco. La trituración con éter de dietilo del raspado con una varilla de vidrio efectúa la cristalización. Después de dejarse reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos, los sólidos cristalinos se filtran y se secan, en cantidad de 123 miligramos y se retiene el agua madre. El producto es idéntico de acuerdo con el espectro de resonancia magnética nuclear, al material preparado del Ejemplo 24. Espectro de resonancia magnética nuclear  $Mz(\delta, CDCl_3)$ : 3.26(3H)s, 2.32(6H)s, 1.61(3H)s y 1.44(3H)s.

El dato del espectro de resonancia magnética nuclear indica que el producto cristalino es un sólo epímero de éster de 11.12-carbonato de 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A.

El agua madre retenida se concentra al vacío para proporcionar 244 miligramos de una espuma de color blanco.

El producto es idéntico al material del Ejemplo 19.

El dato del espectro de resonancia magnética nuclear indica que este producto es una mezcla de los epímeros de éster 11.12-carbonato de 6,9-hemicetal de 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A e idéntico al producto del Ejemplo 19.

EJEMPLO 23

De manera semejante al procedimiento del Ejemplo 22, la metanolisis del éster de 11,12-carbonato de 6,9-hemicetal de 2'-propionil-4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A proporciona el éster de 11,12-carbonato de 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A y el éster de 11, 12-carbonato de 6,9-hemicetal de 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A.

EJEMPLO 24

Ocho gramos de la mezcla epimérica del éster de 11,12-carbonato de 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A del producto no cristalino del Ejemplo 19, se disuelven en 50 mililitros de éter de diétilo. El producto se induce a cristalizarse raspándose con un varilla de vidrio. Después de 20 minutos de agitación el producto cristalino se filtra y se seca, 1.91 gramos de temperatura de fusión de 198.5° a 200°C.

Espectro de resonancia magnética nuclear 100 Mc ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):

3.26 (3H)s, 2.30 (6H)s, 1.61 (3H)s y 1.45 (3H)s,

El dato del espectro de resonancia magnética nuclear indica que el producto cristalino es un sólo epímero del éster de 11,12-carbonato de 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A, que es idéntico al producto de cetona del Ejemplo 22.

EJEMPLO 25

Un gramo del epímero del Ejemplo 24 se disuelve en 20 mililitros de acetona y se calienta a temperaturas de baño de vapor hasta que se llega a la temperatura de ebullición. Se añade agua (25 mililitros) y la solución resultante se agita a temperatura ambiente. Después de una hora de agitación el producto precipitado que se forma se filtra y se seca para proporcionar 581 miligramos, de temperatura de fusión de 147° a 149°C.

Espectro de resonancia magnética nuclear 100 Mc (c,  $\text{CDCl}_3$ ):  
5.12 (1H)d, 3.30 (3H)s, 2.30 (6H)s, 1.62 (3H)s y 1.36 (3H)s.

El dato del espectro de resonancia magnética nuclear indica que el producto es un sólo epímero del éster de 11,12-carbonato de 6,9-hemicetal de 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A y que es idéntico al epímero en las fracciones 24 a 36 del Ejemplo 20.

EJEMPLO 26

4"-Deoxi-4"-Amino-Eritromicina A

Veinte gramos de 4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A, 31.6 gramos de acetato de amonio y 10 gramos de paladio sobre carbono al 10 por ciento en 200 mililitros de metanol se agita a

temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno a una presión inicial de 3.515 kilogramos por centímetro cuadrado durante la noche. El catalizador agotado se filtra y el producto filtrado se concentra hasta sequedad al vacío. El residuo se divide entre agua-cloroformo a un pH de 5.5. La capa acuosa se separa y el pH se ajusta a un valor de 9.6 y se añade cloroformo. La capa orgánica se separa se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida hasta sequedad. La espuma de color blanco residual (19 gramos) se tritura con 150 mililitros de éter de dietilo a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los sólidos resultantes se filtran y se secan para proporcionar 9.45 gramos de un sólo epímero que no puede distinguirse de aquel del Ejemplo 10.

El producto filtrado de éter de dietilo se concentra hasta sequedad para proporcionar 6.89 gramos del producto que consiste del otro epímero más cierta cantidad de impurezas.

#### EJEMPLO 27

##### 4"-Deoxi-4"-Amino-Eritromicina A

Dos gramos de 4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina A, 3.1 gramos de acetato de amonio y 2.0 gramos de níquel de Raney en 50 mililitros de metanol se agitan a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno a una presión inicial de 3.515

kilogramos por centímetro cuadrado, durante la noche. Se añaden 3.16 gramos adicionales de acetato de amonio y 2.0 gramos de níquel de Raney y la hidrogenación se continúa durante 5 horas adicionales. Los sólidos se filtran y el producto filtrado se concentra hasta sequedad al vacío. El residuo se añade con agitación a una mezcla de agua y cloroformo y el pH se ajusta a un valor de 6.4 a 5.5. La fase acuosa se separa, el pH se ajusta a un valor de 9.6 y se añade cloroformo fresco. El extracto de cloroformo se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 1.02 gramos del producto como una espuma de color amarillo. El isómero predominante tiene la configuración opuesta a 4" como el compuesto del Ejemplo 10.

EJEMPLO 28

2'-Acetil-4"-deoxi-4"-amino-eritromicina B

A una solución de 4.5 gramos de 2'-acetil-4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina B (Patente Norteamericana Número 3,884,903) en 45 mililitros de isopropanol bajo una atmósfera de nitrógeno se añaden con agitación 4.66 gramos de acetato de amonio seco. Después de 10 minutos 376 miligramos de cianoborohidruro de sodio se lavan en la mezcla de reacción con 10 mililitros de isopropanol y la reacción se agita a temperatura ambiente su-

rante la noche. La solución de color amarillo claro se vacía en 400 mililitros de agua y el pH se ajusta a un valor de 6.0. La fase acuosa se extrae a un pH de 6, 7,7.5, 8, 9 y 10 usando 250 mililitros de éter de dietilo para cada extracción. Los extractos a un pH de 8, 9 y 10 se combinan y se lavan con 250 mililitros de agua fresca. La capa acuosa separada se extrae con éter (1 x 100 mililitros) a un pH de 7, acetato de etilo (1 x 100 mililitros) a un pH de 7, éter (1 x 100 mililitros) a un pH de 7.5, acetato de etilo (1 x 100 mililitros) a un pH de 7.5 y acetato de etilo (1 x 100 mililitros) a un pH de 8, 9 y 10. Los extractos de acetato de etilo a un pH de 9 y 10 se combinan, se lavan con una solución de salmuera saturada y se secan sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente al vacío proporciona una mezcla epimérica del producto deseado como una espuma de color crema.

De manera semejante se prepara la 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina B a partir de 4"-deoxi-4"-oxo-eritromicina B.

#### EJEMPLO 29

##### 4"-Deoxi-4"-amino-eritromicina B

Una solución de 4.34 gramos de 2'-acetil-4"-deoxi-4"-amino-eritromicina B en 100 mililitros de metanol se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se remue-

ve bajo presión reducida y la espuma residual se trata con una mezcla de 100 mililitros de cloroformo y 100 mililitros de agua. El pH de la capa acuosa se ajusta a un valor de 9.5 y la capa orgánica se separa. La capa de cloroformo se trata con agua fresca y el pH se ajusta a un valor de 4.0. El pH de la capa acuosa acídica que contiene el producto se ajusta gradualmente a un valor de 5, 6, 7, 8 y 9 mediante la adición de una base, extrayéndose durante cada ajuste de pH con cloroformo fresco. Los extractos a un pH de 6 y 7 contienen la porción predominante del producto y estos se combinan y se tratan con agua fresca a un pH de 4. La capa acuosa de nuevo se ajusta a través de una escala de pH de 5, 6 y 7 extrayéndose durante cada ajuste de pH con cloroformo fresco. El extracto de cloroformo a un pH de 6 se seca sobre sulfato de sodio y se concentra para proporcionar el producto como una mezcla epimérica.

EJEMPLO 30

Aspartato de éster de 11,12-carbonato de 6,9-hemicetal de 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A

A una solución de 1.0 gramos del éster de 11,12-carbonato de 6,9-hemicetal de 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A en 6 mililitros de acetona calentada a temperatura de 40°C. se

añaden 20 mililitros de agua seguidos por 175 miligramos de ácido L-aspartico. La mezcla se calienta a temperatura de reflujo durante 1.5 horas y luego se filtra mientras que está todavía caliente. El producto filtrado se concentra mediante remoción de la acetona y subsecuentemente se seca por congelación para proporcionar 1.1 gramo del producto deseado como un sólido blanco.

EJEMPLO 31

Dihidrocloruro del éster de 11,12-carbonato de 6,9-hemicetal de 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A.

A 7.58 gramos del éster de 11,12-carbonato de 6,9-hemicetal de 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A en 50 mililitros de acetato de etilo seco se añaden 20 mililitros de una solución de acetato de etilo de concentración 1N de cloruro de hidrógeno y la solución resultante se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. El material residual se tritura con éter y se filtra para proporcionar la sal deseada.

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

Ejemplo 32.

Hidrocloruro de éster de 11,12-carbonato de 6,9-hemicetal  
de 4"-deoxi-4"-amino-eritromicina A.

Se repite el procedimiento del Ejemplo 30 con la excepción de que se añaden 10 mililitros de una solución de acetato de etilo de concentración 1N de cloruro de hidrógeno. La solución se concentra hasta sequedad al vacío y la sal de mono-hidrocloruro residual se tritura con éter y se filtra.

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

1

## REIVINDICACIONES

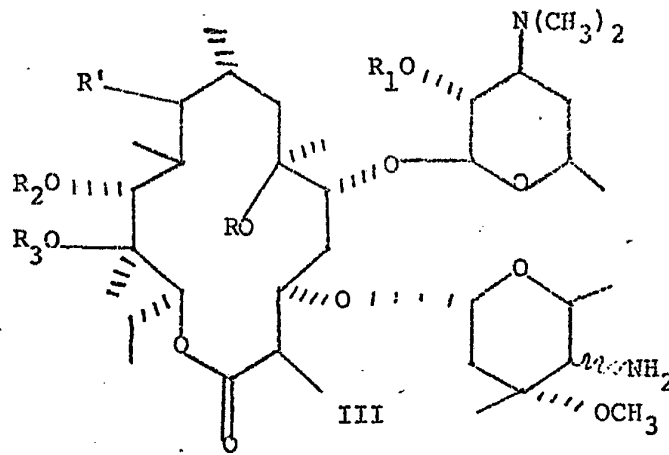
5

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

1ª.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de 4"-desoxi-4-amino-eritromicina A de la fórmula:

10

15

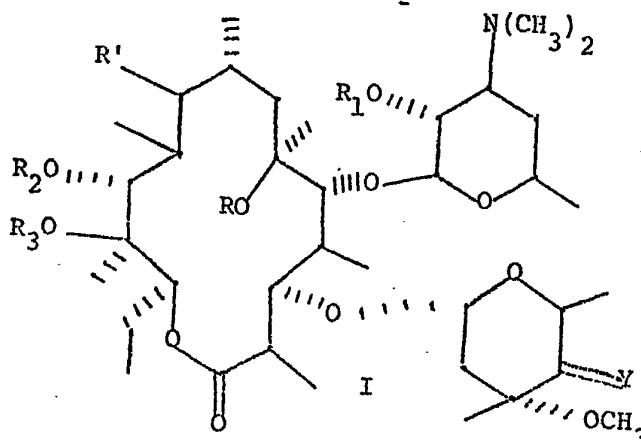


20

25

y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno hidrógeno o alcanilo de 2 a 3 átomos de carbono; R<sub>3</sub> es hidrógeno; R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> cuando se toman juntos son -C(=O)-; R' es OH y R forma un enlace con el átomo de carbono al que está unido R' o R' es = O y R es hidrógeno; con la condición de que cuando R<sub>2</sub> es hidrógeno R es hidrógeno; caracterizado por reducir compuestos de la fórmula:

30



10

en donde R, R', R'', R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como se han definido anteriormente e Y es NH, N-OH o N-OCOCH<sub>3</sub> con la condición de que cuando Y es NOH o NOCOCH<sub>3</sub>, R forma un enlace con el átomo de carbono al que está unido R', (a) dicha reducción se lleva a cabo por reducción catalítica y (b) cuando Y es NH, generado in situ de las cetonas correspondientes de fórmula I por condensación de dicha cetona con sal amónica de un ácido alcanoico, dicha reducción se lleva a cabo mediante un hidruro o por reducción catalítica, y si se desea, (c) cuando R<sub>1</sub> o R<sub>4</sub> son hidrógeno, convertir respectivamente a alcanóilo y/o cuando R<sub>1</sub> o R<sub>4</sub> son alcanóilo, convertir respectivamente a hidrógeno; y (d) formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

2<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado por el hecho de que dicha reducción se realiza mediante hidrógeno en presencia de níquel Raney, paladio sobre carbono u óxido de platino.

3<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado por el hecho de que Y es NH y se emplea un exceso de una sal amónica de un ácido alcanoico, prefe-

30

1 riblemente acetato de amonio.

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado por el hecho de que el agente reductor es cianoborohidruro sódico.

5 5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque Y es NH, generado in situ de la cetona correspondiente de fórmula I por condensación con una sal amónica de un ácido alcanoico, con hidrógeno y un catalizador de hidrogenación.

10 6ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE 4"-DESOXI-4-AMINO-ERITROMICINA A.

Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de sesenta y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 08.AGO.1978

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poder.

20

25

30