



(31) NUMERO 8506381 8507626 8600553			DATOS DE PRIORIDAD (32) FECHA 12-3-85 23-3-85 10-1-86			(33) PAIS GRAN BRETAÑA GRAN BRETAÑA GRAN BRETAÑA			A1 (12) PATENTE DE INVENCION
(21) NUMERO DE SOLICITUD 552.858									
(22) FECHA DE PRESENTACION 10 MAR. 1986									

(71) SOLICITANTE(S) **BEECHAM GROUP p.l.c.** NACIONALIDAD **Británica**
 DOMICILIO **Beecham House, Great West Road BRENTFORD, Middlesex TW8 9BD, Gran Bretaña**

(72) INVENTOR(ES) **John Sidney Davies.**

(73) TITULAR(ES) **La solicitante.**

(11) N.º DE PUBLICACION	(15) FECHA DE PUBLICACION	(12) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	GRAFICO (SOLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)
-------------------------	---------------------------	--	---

(8) Int. Cl.: **C07H 17/08, A61K 31/70**

(24) TITULO
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ERITROMICINA".

(57) RESUMEN (APORTACION VOLUNTARIA, SIN VALOR JURIDICO)

1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

Los derivados 11-éter de eritromicina y los correspondientes derivados 9-(opcionalmente sustituido)amino, 9-imino y 9-(opcionalmente sustituido)oxima son nuevos compuestos antibacterianamente activos y pueden ser preparados por alquilación del grupo 11-hidroxi bajo condiciones suaves.

COMPENDIO DE LA INVENCION

10

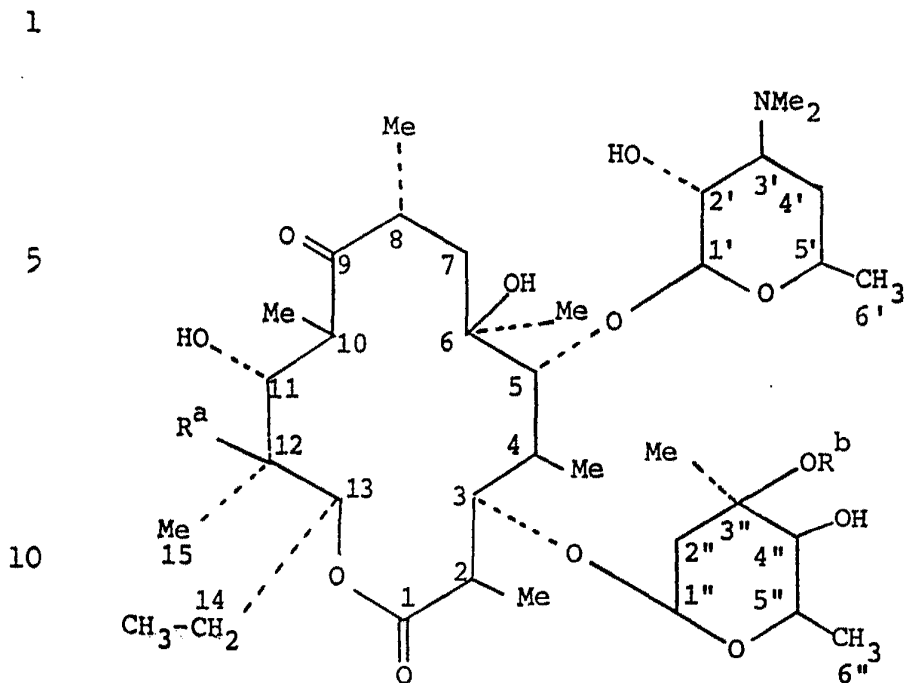
Esta invención se refiere a nuevos compuestos químicos, a su preparación y uso y en especial a una nueva clase de derivados de eritromicina. Estos compuestos poseen propiedades antibacterianas, en especial contra las bacterias Gram-positivas pero también contra algunas bacterias Gram-negativas y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de las infecciones bacterianas en el hombre y en los animales causadas por una gran variedad de organismos.

15

La eritromicina fué descrita por primera vez en la patente estadounidense 2.653.899 (R.L. Bunch y col., Eli Lilly). La estructura de las eritromicinas puede ser representada como sigue:

20

25



donde

- 15
- R^a representa hidrógeno o hidroxilo y
R^b representa hidrógeno o metilo.

La estructura básica de la eritromicina comprende:

- 20
- i) un anillo de lactona de 14 miembros, denominado anillo de eritronolida, numerado con dígitos no primos como se muestra en la fórmula anterior,
- ii) un primer anillo de azúcar, conocido como anillo de desosamina, numerado con dígitos primos y
- iii) un segundo anillo de azúcar, conocido como anillo de cladinosa, numerado con dígitos doble primos.

25

El anillo de eritronolida puede existir en dos formas:

1 Eritronolida A (donde $R^a = OH$)

Eritronolida B (donde $R^a = H$).

Las cuatro eritromicinas naturales principales son las siguientes:

5

<u>Eritromicina</u>	<u>R^a</u>	<u>R^b</u>
A	OH	CH_3
B	H	CH_3
C	OH	H
D	H	H

10 de las que la más importante con mucho es la eritromicina A.

Las eritromicinas, y especialmente la eritromicina A, son antibióticos muy empleados clínicamente en el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias Gram-positivas y algunas Gram-negativas. Un inconveniente importante de las eritromicinas es su escasa estabilidad frente a los ácidos, por lo que la absorción por vía oral es escasa y errática.

15 Se han realizado numerosos intentos para modificar la eritromicina y producir derivados con mayor estabilidad frente a los ácidos sin pérdida de su actividad antibacteriana.

20 Se ha descrito la (9S)-9-dihidroeritromicina A (que lleva un grupo 9-hidroxi en lugar del grupo 9-ceto) pero presenta escasa actividad antibacteriana (P. F. Wiley y col., J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 3676-3677; M. V. Sigal y col., ibid, 1956, 78, 388-395 y T. Glabski y col., Rocznik

1 ki Chem., 1976, 50, 1281). También se han descrito la eri-
tromicilamina y la oxima de eritromicina (donde el grupo 9-
ceto ha sido sustituido, respectivamente, por un grupo ami-
no o por un grupo oxima) así como diversos derivados N-sus-
5 tituidos de la eritromicilamina (patente británica número
1.100.504, Pliva Pharmaceutical); E. H. Massey y col.,
Tetrahedron Letters, 1970, n° 2, 157-160 y G. H. Timms y
col., *ibid*, 1971, n° 2, 195-198), así como diversos éteres
de oxima de eritromicina (patente estadounidense 3.681.326,
10 (A.M. Von Esch, Abbott Laboratories); patentes estadouniden-
ses 3.869.445 y 4.063.014 (ambas de R. Hallas y col., Abbott
Laboratories) y patente estadounidense 4.349.545 (S. Gouin
d'Ambrieres, Roussel-Uclaf) y Antimicrobial Agents and Che-
moterapy, 1974, 6, 479).

15 Ciertos productos de condensación de aldehído-eritro-
micilamina con un sustituyente 9-N,6-O- o 9-N,11-O-cíclico
han sido descritos anteriormente (patente estadounidense
4.048.306, R. Maier y col., Boehringer Ingelheim GmbH).

20 La 4"-desoxi-11-O-metiltiometil-4"-oxo-eritromicina B
y su conversión en (i) 6,9-hemiacetal de 4"-desoxi-9,11-O-
(opcionalmente sustituido)metilen-4"-oxo-eritromicina B y
los correspondientes derivados 4"-epi-hidroxi, 2',4"-O-diace-
til-4"-epi y 4"-O-acetil-4"-epi y (ii) 4"-desoxi-4"-oxo-,
4"-O-acetil-4"-epi- y 4"-epi-eritromicina B, así como la 4"-
25 O-formil-11-O-metiltiometil-eritromicina B y su conversión

1 en 11-O-metiltiometil-eritromicina B, 6,9-hemiacetal de
9,11-O-metilen-eritromicina B, 11-O-metil-eritromicina B
y 11-O-n-butil-eritromicina B y también la 4"-desoxi-4"-
oxo-eritromicina A están descritas en las patentes esta-
5 dounidenses 3.842.069, 3.884.903 y 3.884.904 (todas ellas
de P. H. Jones y col., Abbott Laboratories).

La 4"-desoxi-4"-amino-eritromicina A, 6,9-hemicetal
de 4"-desoxi-4"-amino-eritromicina A y 6,9-hemicetal de
4"-desoxi-4"-oxo-eritromicina A, así como los correspon-
10 dientes derivados 11-O-acetil y 11,12-carbonato cíclico
y también la 4"-desoxi-4"-amino-eritromicina B y la 4"-O-
oxima o 4"-O-acetiloxima de 4"-desoxi-4"-oxo-eritromicina
A están descritas en la patente estadounidense 4.150.220
(F. C. Sciavolino, Pfizer).

15 Un 11,12-carbonato cíclico de 9-dihidroeritromicina
también ha sido descrito por T. Glabski y col; Roczniki
Chem., 1976, 50, 1281 y la 9-dihidro-11,12-O-isopropili-
den-eritromicina A y el correspondiente compuesto 4"-epi
han sido descritos en la patente estadounidense 4.382.086
20 (F.C. Sciavolino y col., Pfizer).

La 6-O-metil-, 6,11-di-O-metil-, 11-O-metil- y 11-O-
etil-eritromicina A y también la 6-O-metil-, 6,4"-di-O-me-
til-y 6,11,4"-tri-O-metil-eritromicina B están descritas
en las patentes europeas 0.041.355 A1, 0.080.818 A1 y
25 0.080.819 A1 (todas ellas de Taisho Pharmaceutical). Los

1 derivados de 6-O-metil-eritromicina A y su preparación
también están descritos en la patente europea 0.158.467
A2 (Taisho; prioridad del 6 de Abril de 1984, presentada
el 22 de Marzo de 1985 (después de la primera fecha de
5 prioridad de la presente solicitud), publicada el 16 de
Octubre de 1985).

Los derivados de eritromicina de acuerdo con esta
invención presentan en general una biodisponibilidad ma-
yor que la eritromicina A mientras conservan una buena acti-
10 vidad antibacteriana.

Esta invención proporciona derivados 11-éter de eritro-
micina antibacterianamente activos y los correspondientes
compuestos 9-(opcionalmente sustituido)amino, 9-imino y
9-(opcionalmente sustituida)oxima.

15 En particular, esta invención proporciona un com-
puesto de fórmula general (I) o un éster farmacéutica-
mente aceptable o una sal de adición de ácido farmacéutica-
mente aceptable del mismo:

20

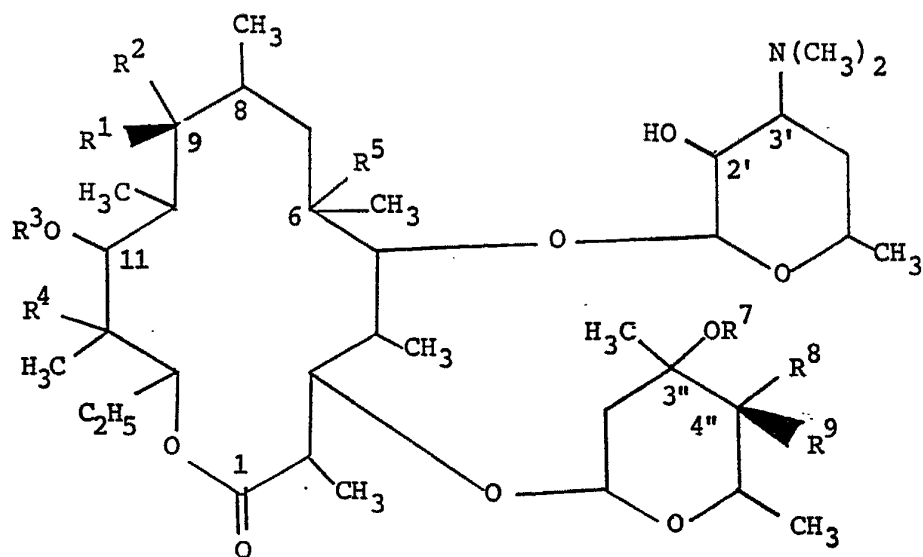
25

o

1

5

10



I

donde:

15

uno de los símbolos R^1 y R^2 representa hidrógeno y el otro R^1 o R^2 representa un grupo amino o un grupo amino sustituido; o

R^1 y R^2 unidos representan un grupo oxo, un grupo oxima, un grupo oxima sustituido o un grupo imino y

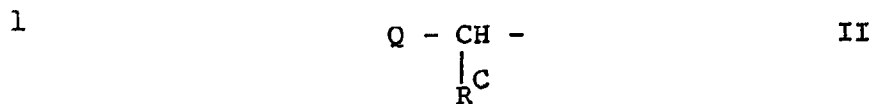
20

R^5 representa un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi;

o uno de los símbolos R^1 y R^2 representa un grupo hidroxilo o un grupo amino y el otro R^1 o R^2 junto con R^5 representa un átomo de oxígeno etéreo, -O-;

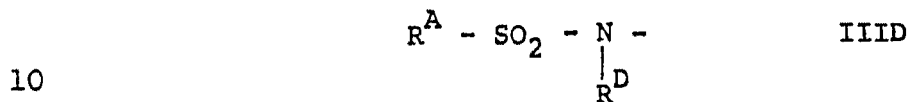
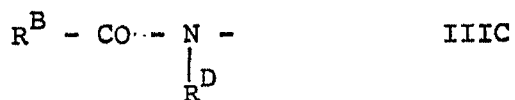
R^3 representa un grupo de fórmula II:

25



donde

Q representa uno de los siguientes grupos:



R^{A} representa un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido,

15 R^{B} representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo o hidrocarburo-oxi sustituido o no sustituido;

R^{C} y R^{D} , que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido o
20 dos cualesquiera de R^{A} , R^{B} , R^{C} y R^{D} unidos representan un grupo orgánico divalente, sustituido o no sustituido, que forma un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros junto con los átomos de la molécula que intervienen;

25 R^{A} representa hidrógeno o hidroxilo;

R^{B} representa hidrógeno o metilo;

1 uno de los símbolos R^8 y R^9 representa hidrógeno, hidroxí, alcoxi, alcanoiloxi, amino, amino sustituido o un grupo de fórmula $R^{12}-SO_2-O-$ y el otro R^8 o R^9 representa hidrógeno o

5 R^8 y R^9 unidos representan un grupo oxo, un grupo oxima o un grupo oxima sustituido y R^{12} representa un grupo orgánico.

El término "hidrocarburo" en el sentido utilizado aquí incluye grupos de hasta 18 átomos de carbono, adecuadamente hasta 10 átomos de carbono, convenientemente hasta 6 átomos de carbono. Los grupos hidrocarburo adecuados son alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-6} , arilalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})cicloalquilo C_{3-7} y (alquil C_{1-6})arilo.

15 Ejemplos de sustituyentes opcionales adecuados para los grupos hidrocarburo antes mencionados son heterociclico, amino, (alcanoil C_{1-6})amino, (mono, di o tri-alquil C_{1-6})amino, hidroxí, alcoxi C_{1-6} , mercapto, (alquil C_{1-6})tio, heterociclitio, ariltio, sulfamóilo, carbamóilo, amidino, guanidino, nitro, halógeno (por ejemplo cloro, bromo, flúor), carboxi y sales y ésteres de los mismos, acilo y aciloxi.

25 Cualquier grupo o radical alquilo mencionado aquí puede ser lineal o ramificado, sustituido o no sustituido

1 y puede contener, por ejemplo, hasta 12 átomos de carbono, adecuadamente hasta 6 átomos de carbono. En particular, el grupo o radical alquilo puede ser un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo o t-butilo, sustituido o no sustituido. Ejemplos de
5 sustituyentes opcionales adecuados para cualquiera de estos grupos alquilo son los sustituyentes antes citados para los grupos hidrocarburo y también para los grupos hidrocarburo no alquílicos antes citados, por ejemplo los grupos alquenoilo C₂₋₆ y arilo.
10

El término "arilo" en el sentido utilizado aquí incluye fenilo y naftilo, que pueden estar no sustituidos o sustituidos con hasta cinco grupos, preferiblemente hasta tres grupos, seleccionados entre los sustituyentes antes
15 citados para los grupos hidrocarburo y los grupos hidrocarburo antes citados, incluidos, por ejemplo, sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, amino, nitro, carboxi, (alcoxi C₁₋₆)carbonilo, (alcoxi C₁₋₆)carbonil-alquilo C₁₋₆,
20 (alcanoil C₁₋₆)oxi y alcanofilo C₁₋₆.

El término "acilo" en el sentido utilizado aquí incluye grupos hidrocarburo-carbonilo e hidrocarburo-oxicarbonilo sustituidos y no sustituidos tales como, por ejemplo, grupos alcanofilo, cicloalquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo y heterociclilcarbonilo, sus-
25

1 tituídos o no sustituídos. El término "aciloxi" se utiliza de forma análoga.

5 Los términos "heterociclilo" y "heterocíclico" en el sentido utilizado aquí incluyen anillos aromáticos y no aromáticos, individuales y fusionados, que contienen adecuadamente hasta cuatro heteroátomos en cada anillo seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, cuyos anillos pueden estar no sustituídos o sustituídos, por ejemplo, con hasta tres grupos seleccionados entre halógeno, 10 alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxí, amino, carboxi, carboxisales, carboxiésteres, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₆)carbonil-alquilo C₁₋₆, arilo y oxo. Cada anillo heterocíclico contiene adecuadamente de 15 4 a 7 átomos y preferiblemente 5 o 6. Un sistema heterocíclico fusionado puede incluir anillos carbocíclicos y solamente necesita incluir un anillo heterocíclico.

El término "heteroarilo" en el sentido utilizado aquí significa un anillo o sistema cíclico heterocíclico aromático, adecuadamente de 5 o 6 átomos en cada anillo. 20

En un grupo de compuestos de fórmula general I R¹ y R² unidos representan un grupo oxo, como en las eritromicinas naturales, aunque en algunos casos estos compuestos pueden presentarse como el tautómero 6,9-hemicetal. En un 25 segundo grupo de compuestos de fórmula general I R¹ y R² unidos representan un grupo oxima (también denominado gru-

1 po hidroximino, =NOH) o un grupo oxima sustituido (por
ejemplo, un grupo éter de oxima o un grupo acil-oxima).
Podemos referirnos a estos compuestos como derivados de
oxima de eritromicina. En un tercer grupo de compuestos de
5 fórmula general I, R^1 y R^2 unidos representan un grupo
imino; podemos referirnos a estos compuestos como eritro-
miciniminas y en algunos casos pueden existir en forma del
tautómero éter de 6,9-carbinolamina. En un cuarto grupo
de compuestos de fórmula general I, uno de los símbolos
10 R^1 o R^2 representa un grupo amino o un grupo amino susti-
tuído y el otro R^1 o R^2 representa un átomo de hidrógeno;
estos compuestos pueden ser denominados eritromicilaminas.

Los compuestos donde R^1 y R^2 unidos representan un
grupo oxo y R^5 representa un grupo hidroxí pueden presen-
15 tarse en la forma tautomérica alternativa donde uno de los
símbolos R^1 o R^2 representa un grupo hidroxí y el otro R^1
o R^2 junto con R^5 representa un átomo de oxígeno etéreo.
Estas formas tautoméricas pueden existir en equilibrio.

Cuando R^1 y R^2 unidos representan un grupo oxo, ade-
20 cuadamente R^5 es un grupo alcoxi. Estos compuestos tienen
la ventaja de una mayor estabilidad frente a los ácidos en
comparación con los compuestos 6-hidroxi-9-oxo.

Ventajosamente, R^1 y R^2 unidos representan un grupo
25 oxima u oxima sustituida. Estos compuestos también tienen
generalmente la ventaja de una mayor estabilidad frente a

1 los ácidos en comparación con los compuestos 6-hidroxi-9-
oxo. En el caso de los derivados oxima y oxima sustituida
de la eritromicina de acuerdo con esta invención, R^1 y R^2
unidos pueden representar un grupo de fórmula IV:



donde R^{13} representa hidrógeno o un grupo hidrocarburo sus-
tituido o no sustituido o un grupo acilo. Ejemplos de gru-
pos adecuados representados por R^{13} son los grupos alquilo,
cicloalquilo y arilo (preferiblemente fenilo), sustituidos
10 y no sustituidos y también los grupos hidrocarburo-carboni-
lo e hidrocarburo-oxicarbonilo, sustituidos y no sustitui-
dos, por ejemplo los grupos alcanóilo, cicloalquilcarbonilo,
arilcarbonilo, alcoxicarbonilo y ariloxicarbonilo, susti-
tuídos o no sustituidos. Ejemplos de grupos acilo R^{13} son
15 los grupos acetilo y benciloxicarbonilo. Ejemplos de grupos
alquilo no sustituidos R^{13} son metilo, etilo, n-propilo,
isopropilo, n-butilo, sec-butilo y t-butilo. Ejemplos de
grupos alquilo sustituidos R^{13} son aralquilo (especialmen-
te bencilo), alcoxialquilo, alqueniloxialquilo, alquiniloxi-
20 alquilo, ariloxialquilo, arilalcoxialquilo, alcoxialcoxi-
alquilo (por ejemplo β -metoxietoximetilo), alquiltioalquilo,
alqueniltioalquilo, alquiniltioalquilo, ariltioalquilo,
aralquiltioalquilo, haloalquilo, formilalquilo, carboxial-
quilo y sales y ésteres del mismo, tiocianatoalquilo, ciano-
25 alquilo, acilalquilo, carbamoilalquilo y aminoalquilo; ca-

1 da uno de los radicales alquilo, alqueno y alquino ci-
tados contienen adecuadamente hasta 6 átomos de carbono;
cada uno de los derivados tio mencionados está opcional-
mente oxidado al correspondiente sulfóxido o sulfona; y el
5 radical amino mencionado de los grupos aminoalquilo citados
es adecuadamente de fórmula V:



10 donde cada símbolo R^{14} y R^{15} , que pueden ser iguales o dife-
rentes, representan hidrógeno o un grupo hidrocarburo sus-
tituido o no sustituido, ventajosamente un grupo alquilo,
preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, o bien R^{14} y
15 R^{15} y el átomo de nitrógeno al que están enlazados repre-
sentan un anillo heterocíclico saturado o insaturado, sus-
tituido o no sustituido, conteniendo uno o más heteroátomos
además del átomo de nitrógeno citado y R^{14} y R^{15} son pre-
feriblemente un átomo de hidrógeno.

20 Las oximas y oximas sustituidas de eritromicina con
9-sustituyentes del tipo descrito antes han sido descritas,
por ejemplo, en la patente británica 1.100.504, E. H. Massey
y col., G. H. Timms y col., y patentes estadounidenses núms.
3.681.326, 3.869.445, 4.063.014 y 4.349.545, todas ellas ci-
tadas antes.

25 Los derivados de oxima y oxima sustituida de eritro-

1 micina de acuerdo con esta invención pueden presentarse
en dos formas isoméricas geométricas alrededor del doble
enlace C=N de la posición 9, como indica la línea ondula-
da en la fórmula IV anterior, a saber: la forma E y la for-
5 ma Z. En general se prefiere la forma E.

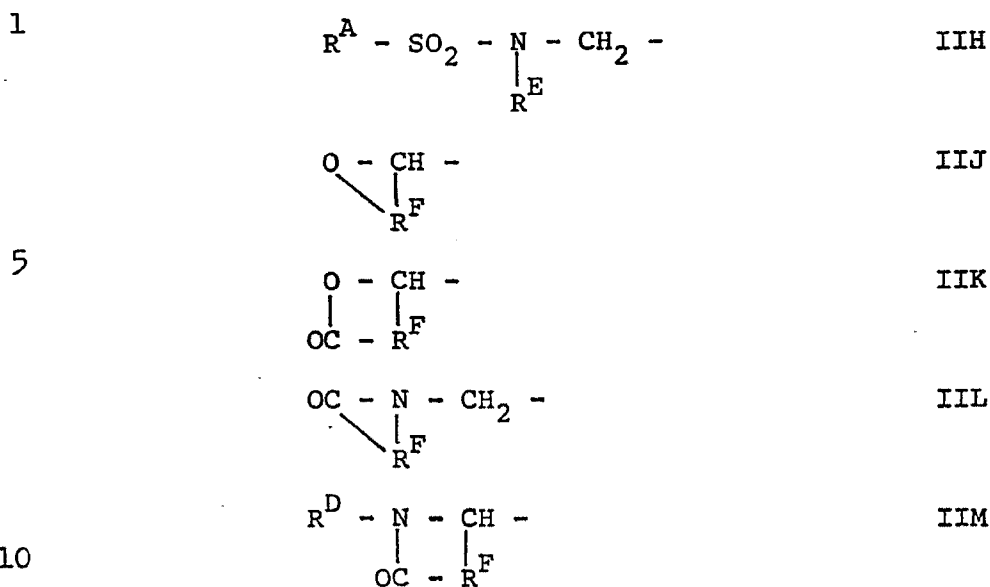
En el caso de los derivados de eritromicinimina de
acuerdo con esta invención, R¹ y R² unidos representan
un grupo de fórmula VI:



10 o uno de los grupos R¹ y R² representa un grupo amino y
el otro R¹ o R² junto con R⁵ representa un átomo de oxí-
geno etéreo. Estas dos alternativas constituyen formas
tautoméricas diferentes del derivado imínico, que pueden
existir en equilibrio.

15 La eritromicinimina ha sido descrita, por ejemplo,
por G. H. Timms y col., op. cit.

En el caso de los derivados de eritromicilamina de
acuerdo con esta invención, uno de los símbolos R¹ o R²
representa hidrógeno y el otro R¹ o R² puede representar
20 un grupo de fórmula V dada anteriormente, donde R¹⁴ y R¹⁵
son los definidos antes. Adecuadamente, cada símbolo R¹⁴
y R¹⁵ representa un átomo de hidrógeno. La eritromicilami-
na y sus derivados han sido descritos, por ejemplo, en la
patente británica 1.100.504, E. H. Massey y col. y por G.
25 H. Timms y col., todos ellos op. cit.



en cuyas fórmulas:

R^A , R^B y R^D son los definidos antes,

R^E representa un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido y

15 R^F representa un grupo hidrocarburo divalente, sustituido o no sustituido, que completa un anillo de 4 a 7 miembros.

20 Adecuadamente, el 11-O-sustituyente R^3 es de fórmula IIA, IIC, IIG o IIL. También adecuadamente, R^3 puede ser de fórmula IIB, IID o IIH.

Adecuadamente, R^A representa un grupo alquilo, alquenilo, arilo o cicloalquilo, sustituido o no sustituido. Adecuadamente, R^B representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, cicloalquilo o cicloalquiloxi, sustituido o no sustituido. Adecuadamente,

25

1 el grupo alquilo R^A o R^B es un grupo alquilo C_{1-6} , por
ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo o butilo, especial-
mente un grupo metilo o etilo. Adecuadamente, el grupo ari-
lo R^A o R^B puede ser un grupo fenilo y el grupo ariloxi
5 R^B puede ser un grupo fenoxi. El grupo o radical cicloalqui-
lo contiene adecuadamente de 3 a 7 átomos de carbono, por
ejemplo un grupo o radical ciclohexilo.

Son ejemplos de sustituyentes de los grupos hidrocar-
buro sustituido R^A o R^B y de los grupos hidrocarburo-oxi sus-
10 tituidos R^B los siguientes: hidroxí, halógeno, carboxi, al-
coxi, ariloxi, formilo, formiloxi, aciloxi (por ejemplo
alcanoiloxi y arilcarboniloxi, especialmente benzoiloxi),
alcoxicarbonilo, hidrocarburo-sulfoniloxi (por ejemplo alca-
nosulfoniloxi), sililoxi sustituido (por ejemplo trialquil-
15 sililoxi), amino (que puede ser adecuadamente de fórmula
V, descrita antes, por ejemplo N-alquilamino y N,N-dialquil-
amino), oxo, azido, diazo y heterociclilo (especialmente
heterociclilo nitrogenado unido a través de un átomo de ni-
trógeno del anillo, por ejemplo triazolilo, piperidinilo y
20 ftalimido y también heteroarilo).

Adecuadamente, R^C representa un átomo de hidrógeno.
Adecuadamente, R^D representa un grupo alquilo (especialmen-
te metilo) o un átomo de hidrógeno. Cuando R^C y/o R^D repre-
senta un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido,
25 puede ser ventajosamente un grupo alquilo, cicloalquilo o

1 arilo, sustituido o no sustituido. Adecuadamente, el grupo
po alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} , por ejemplo un grupo
metilo o etilo. Adecuadamente, el grupo arilo puede
5 ser un grupo fenilo. El grupo cicloalquilo contiene ade-
cuadamente de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo ciclo
hexilo. Como ejemplo de grupo alquilo sustituido citare-
mos los grupos aralquilo, v.g. bencilo. Adecuadamente R^C
y/o R^D representa un grupo alquilo.

10 La lista anterior de grupos ventajosos y adecuados
también es aplicable a los grupos hidrocarbonados R^E . Ade-
cuadamente, R^E es un grupo metilo.

15 Cuando dos de los símbolos R^A , R^B , R^C y R^D unidos
o R^F representan un grupo orgánico divalente, sustituido o
no sustituido, que completa un anillo heterocíclico de 4 a 7
miembros, dicho anillo puede ser saturado o insaturado y
opcionalmente puede contener otros heteroátomos además de
los mostrados en las fórmulas respectivas. Estos heteroáto-
mos adicionales son adecuadamente oxígeno, azufre y nitró-
20 geno. Adecuadamente, dos de los símbolos R^A , R^B , R^C y R^D
unidos entre sí o R^F representan un grupo alquileo, por
ejemplo etileno, propileno o butileno. Por ejemplo, el gru-
po de fórmula IIJ puede ser un grupo tetrahydrofurilo y el
grupo de fórmula IIL puede ser un grupo pirrolid-2-on-1-il-
metilo.

25 Otros ejemplos de sustituyentes adecuados para un gruo

1 po hidrocarburo R^A a R^E , un grupo hidrocarburo-oxi R^B y un
grupo orgánico divalente representado por dos de los símbolos
 R^A , R^B , R^C y R^D o por R^F son, en particular, alcoxi, alcoxi
5 alcoxi, ariloxi, hidroxí, amino, amino sustituido (por ejem-
plo monoalquilamino y dialquilamino), carboxi, carboxi es-
terificado (por ejemplo alcoxicarbonilo), aciloxi (por ejem-
plo alcanoiloxi), carbamofilo ($H_2N-C(=O)-$), y carbamofilo sus-
tituido (por ejemplo N-alquilcarbamofilo y N,N-dialquilcarba-
10 mofilo). Cualquier radical arilo o alquilo en los citados
sustituyentes puede estar a su vez sustituido, por ejemplo,
con un grupo alquilo o arilo o con uno de los sustituyentes
citados y cualquier radical alquilo contiene ventajosamente
no más de 6 átomos de carbono y preferiblemente no más de
4. Un ejemplo de sustituyente en el que el radical alquilo
15 está a su vez sustituido es un sustituyente alcoxialcoxi.

Grupos especialmente preferidos de fórmula II son
los de fórmula IIA, especialmente aquéllos donde R^A es un
grupo etilo 2-sustituido o propilo 3-sustituido, donde el
sustituyente puede ser, por ejemplo, uno de los sustituyen-
20 tes mencionados antes como adecuados para el grupo R^A , inclu-
dos, por ejemplo, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino,
halógeno, hidroxí, alcoxi, benzoiloxi, alcanosulfoniloxi,
trisililoxi, alcoxicarbonilo, alcanoiloxi, fenoxi y hetero-
ciclilo.

25 En los compuestos de fórmula general I, el 12-sus-

1 tituyente representado por R^4 es preferiblemente un grupo
hidroxi como en el anillo de la eritronolida A o, en otras
palabras, los compuestos de fórmula general I son preferi-
blemente derivados de eritromicina A. Sin embargo, alter-
5 nativamente, estos compuestos pueden ser derivados de eri-
tromicina B, en cuyo caso R^4 representa un átomo de hidró-
geno, o de otra eritromicina natural.

La posición 6 del anillo de eritronolida puede lle-
var un grupo hidroxi o un grupo hidroxi eterificado, R^5 ,
10 donde R^5 representa hidroxi o alcoxi. Adecuadamente, la
posición 6 lleva un grupo hidroxi como en las eritromicinas
naturales.

Cuando la posición 6 lleva un grupo hidroxi eterifi-
cado, el grupo alcoxi es ventajosamente un grupo alcoxi
15 C_{1-6} , preferiblemente un grupo metoxi. Los derivados de 6-O-
alquil-eritromicina han sido descritos en las patentes euro-
peas 0.041.355A1 y 0.080.818A1, ambas op. cit.

El grupo $-OR^7$ en la posición 3" del anillo de cla-
dinoso puede ser un grupo hidroxi o un grupo metoxi. Prefe-
20 riblemente, R^7 representa un grupo metilo como en la eritro-
micina A y B.

La posición 4" del anillo de cladinosa puede llevar
adecuadamente un grupo hidroxi como en la eritromicina A y
25 B ($R^8 = H$, $R^9 = OH$). Con anterioridad se han descrito diver-
sas modificaciones de la posición 4" del anillo de cladinosa

1 y estas modificaciones pueden ser incorporadas a los compues-
tos de esta invención:

- 5 (i) los derivados 4"-desoxi-4"-oxo ($R^8 + R^9 = O=$) están
descritos en las patentes estadounidenses 3.842.069,
3.884.903 y 4.150.220, todas ellas citadas antes;
- 10 (ii) los derivados 4"-epi-hidroxi ($R^8 = OH, R^9 = H$) y los
derivados 4"-desoxi-4"-alcanoiloxi-4"-epi ($R^8 =$ alca-
noiloxi, especialmente CH_3COO- , $R^9 = H$) están descri-
tos en la patente estadounidense 3.884.903, menciona-
da antes;
- 15 (iii) los derivados 4"-O-alquíl (R^8 o $R^9 =$ alcoxi, especial-
mente metoxi y el otro R^8 o $R^9 = H$) están descritos
en la patente europea 0.080.818A1, mencionada antes;
- (iv) los derivados 4"-desoxi-4"-amino (R^8 o $R^9 =$ amino o
amino sustituido, el otro R^8 o $R^9 = H$) están descritos
en la patente estadounidense 4.150.220, mencionada
antes;
- 20 (v) los derivados 4"-desoxi-4"-oxima ($R^8 + R^9 =$ oxima
($=N-OH$) u oxima sustituida, especialmente acetiloxima
($=N-O-CO-CH_3$)) también están descritos en la patente
estadounidense 4.150.220, mencionada antes;
- 25 (vi) los derivados 4"-O-sulfonil ($R^8 = H, R^9 = R^{12}-SO_2-O-$)
están descritos en las patentes estadounidenses
3.836.519, 3.869.445 y 4.063.014 (todas ellas de R.
Hallas y col., Abbott Laboratories) y

1 (vii) los derivados 4"-desoxi ($R^8 = R^9 = H$) están descritos
en la patente japonesa 58-049396 (Toyo Jozo KK).

En los derivados 4"-desoxi-4"-(amino sustituido),
el grupo amino sustituido R^8 o R^9 puede ser adecuadamente
5 un grupo de fórmula



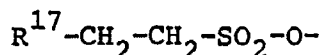
donde R^{16} representa un grupo hidrocarburo.

En los derivados 4"-O-sulfonyl, donde R^8 o R^9 es un
grupo sulfonyloxi de fórmula



el grupo orgánico R^{12} puede ser adecuadamente un grupo hi-
drocarburo, oxahidrocarburo, tiahidrocarburo o azahidrocar-
buro, sustituido o no sustituido, más especialmente un gru-
po alquilo, alqueno, arilo sustituido o no sustituido
15 (especialmente fenilo, nitrofenilo, halofenilo o alquilfe-
nilo), aralquilo sustituido o no sustituido (especialmente
bencilo, nitrobencilo, halobencilo o alquilbencilo), ariloxi
alquilo sustituido o no sustituido (especialmente fenoxial-
quilo, nitrofenoxialquilo, halofenoxialquilo o alquilfenoxi-
20 alquilo) o etilo sustituido (especialmente $R^{17}-CH_2-CH_2-$,
donde R^{17} es el definido a continuación).

Ejemplos de grupos R^{17} en el sustituyente 4"



25 son amino, amino sustituido, carbamilo, carbamilo susti-
tuido, sulfamilo, sulfamilo sustituido, ureido sustituf-

1 do, tioureido sustituido, alcoxi, alquiltio, ariloxi opcio-
nalmente sustituido, ariltio opcionalmente sustituido,
benciloxi opcionalmente sustituido, benciltio opcionalmen-
te sustituido, sulfonilo sustituido, sulfinilo sustituido,
5 alquilo sustituido, alcanilo sustituido, ciano sustitui-
do y otros grupos descritos más específicamente en las pa-
tentes estadounidenses 3.869.445 y 4.063.014, antes citadas.

Preferiblemente, R¹² representa un grupo hidrocarbu-
ro, especialmente un grupo alquilo C₁₋₆ y preferiblemente
10 un grupo metilo.

Esta invención incluye los ésteres farmacéuticamente
aceptables, especialmente los ésteres hidrolizables in vivo,
de los compuestos de fórmula general I. Los ésteres pueden
formarse en cualquier grupo hidroxilo de los compuestos de
15 fórmula general I pero habitualmente el éster se formará en
el grupo 2'-hidroxilo del anillo de desosamina, dando así un
2'-O-acil derivado del tipo descrito en las patentes esta-
dounidenses 2.862.921 (R. E. Booth y col., Upjohn Co.),
2.993.833 (V.C. Stephens, Eli Lilly), 3.836.519, 3.842.069,
20 3.869.445, 3.884.903, 3.884.904 y 4.150.220, todas ellas
mencionadas antes.

Los ésteres hidrolizables in vivo farmacéuticamente
aceptables adecuados incluyen los que se descomponen fácil-
mente en el organismo humano para dejar libre el compuesto
25 parental o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados son,

1 por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos
farmacéuticamente aceptables, especialmente ácidos alcanoi-
cos, alquenoicos, cicloalcanoicos y alcanodioicos, donde
cada radical alquilo o alquenilo contiene ventajosamente no
5 más de 6 átomos de carbono. Ejemplos de ésteres determina-
dos son los acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos
y etilsuccinatos.

Esta invención también incluye las sales de adición
de ácidos, especialmente las sales de adición de ácidos far-
macéuticamente aceptables, de los compuestos de fórmula ge-
10 neral I. Estas sales de adición de ácidos pueden formarse,
en particular, en el grupo 3'-dimetilamino del anillo de
desosamina.

Diversa sales de adición de ácidos de la eritromicina
15 están descritas en las patentes estadounidenses 2.761.859
(C. E. Hoffhine, Jr., Abbott Laboratories) y 2.852.429
(J. T. Shepler, Eli Lilly).

Las sales de adición de ácidos adecuadas de los com-
puestos de la invención incluyen sales de adición de ácidos
20 inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo los
sulfatos, nitratos, fosfatos, boratos, hidrocloruros e hi-
drobromuros y también las sales de adición de ácidos orgá-
nicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo los acetatos,
tartratos, maleatos, citratos, succinatos, benzoatos, ascor-
25 batos, metanosulfatos, α -cetoglutaratos, α -glicerofosfatos

1 y glucosa-1-fosfatos. Preferiblemente, la sal de adición
de ácido es el laurilsulfato.

Ejemplos de compuestos individuales de acuerdo con
esta invención son los compuestos de los títulos de los
5 ejemplos así como:

los correspondientes derivados 6-éter y

los correspondientes derivados donde la posición 4"
está modificada como se ha indicado antes;

y también

10 los ésteres farmacéuticamente aceptables y las sales
de adición de ácidos de dichos compuestos.

Los derivados de 11-éter-eritromicina o de 9-oxima
sustituída de eritromicina de acuerdo con esta invención
pueden prepararse por reacción de eritromicina o de una
15 9-oxima de eritromicina o 9-oxima sustituída de eritromici-

n a q u e c o n t e n g a u n s u s t i t u y e n t e h i d r o -

20 xi en la posición 11, en el que cualquier grupo reactivo
(distinto del grupo 11-hidroxi) puede estar opcionalmente
protegido, con un agente alquilante adecuado R^3-X y des-
pués, si es necesario, efectuando una o más de las siguien-
tes etapas:

25 (a) convertir un sustituyente de la estructura de eritromi-
cina en otro de estos sustituyentes por métodos conven-

- 1 cionales;
- (b) separar cualquier grupo protector y
- (c) formar un éster o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

5 El compuesto 9-oxo resultante de acuerdo con esta invención si se desea puede ser convertido opcionalmente en un compuesto de 9-oxima o de 9-oxima sustituida de acuerdo con la invención.

10 El compuesto de 9-oxima sustituida resultante de acuerdo con esta invención si se desea puede ser posteriormente convertido en un compuesto 9-oxo o 9-oxima de acuerdo con la invención. El compuesto de 9-oxima resultante puede convertirse a su vez en un compuesto 9-imino de acuerdo con la invención que, si se desea, puede ser también convertido en un compuesto 9-amino de acuerdo con la invención que a su vez, si se desea, puede ser convertido en un compuesto 9-amino sustituido de acuerdo con la invención.

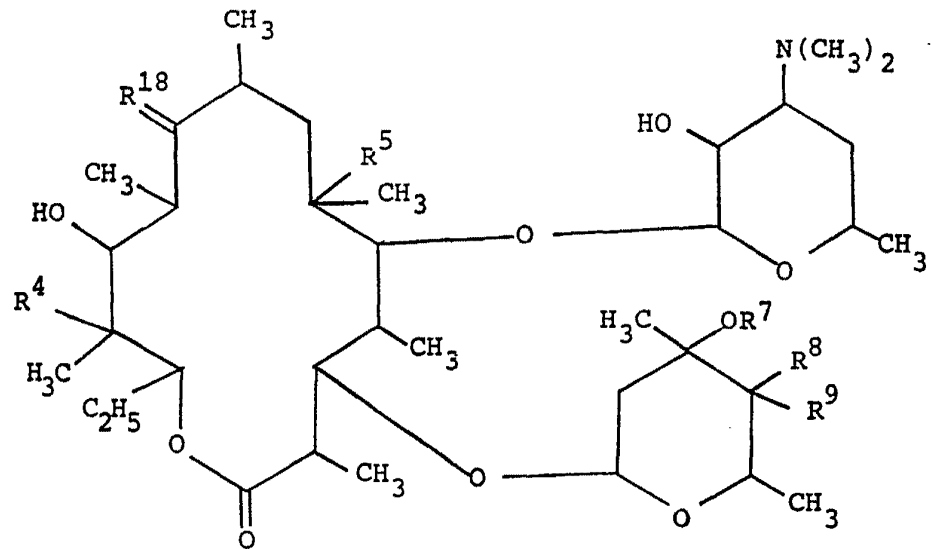
15 Más especialmente, un compuesto de fórmula general I definido anteriormente o un éster o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo puede prepararse por un procedimiento que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula general VII:

25

1

5

10



VII

donde

15

R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R⁹ son los definidos antes en relación con la fórmula general I y

R¹⁸ representa un grupo oxo, un grupo oxima o un grupo oxima sustituida,

20

en cuyo compuesto de fórmula general VII cualquier grupo reactivo (distinto del grupo 11-hidroxi) puede estar opcionalmente protegido, con un agente alquilante de fórmula general VIII:



25

donde

- 1 Q y R^C son los definidos antes y
 X representa un grupo saliente;
para dar un compuesto de fórmula general I donde R¹ y R²
unidos representan un grupo oxo o un grupo oxima susti-
5 tuído;
y después, si es necesario o deseable, efectuar una o más
de las siguientes etapas en cualquier orden adecuado:
(a) convertir un grupo oxo representado por R¹ y R² unidos
 en un grupo oxima o un grupo oxima sustituida;
10 (b) convertir un grupo oxima sustituida representado por
 R¹ y R² juntos en un grupo oxo (o en el correspondien-
 te tautómero), en otro grupo oxima sustituida o en un
 grupo oxima;
15 (c) convertir un grupo oxima resultante representado por
 R¹ y R² unidos en un grupo oxo (o el correspondiente
 tautómero), en un grupo oxima sustituida o en un grupo
 imino (o el correspondiente tautómero);
20 (d) convertir un grupo imino resultante representado por
 R¹ y R² unidos en un grupo amino representado por R¹
 o R²;
 (e) convertir un grupo amino resultante representado por
 R¹ o R² en un grupo amino sustituido;
 (f) convertir uno cualquiera o más de los grupos represen-
 tados por R³, R⁵, R⁸ y R⁹ en otro de estos grupos;
25 (g) separar cualquier grupo protector que pudiera haber pre

1

sente y

(h) formar un éster o una sal de adición de ácido farmacéu-
ticamente aceptables.

5

El compuesto de fórmula general VII donde:

R^4 , R^5 y R^9 representa cada uno de ellos hidroxilo,

R^8 representa hidrógeno,

R^7 representa metilo y

R^{18} representa oxo,

10

es la eritromicina A natural y el compuesto de fórmula ge-
neral VII donde:

R^4 y R^8 representa cada uno de ellos hidrógeno y

R^5 y R^9 representa cada uno de ellos hidroxilo,

R^7 representa metilo y

R^{18} representa oxo,

15

es la eritromicina B natural.

20

Los correspondientes compuestos donde R^{18} represen-
ta oxima u oxima sustituida son las 9-oximas (sustituidas)
de eritromicina A o B y pueden ser preparados a partir de
eritromicina A o B por métodos conocidos, por ejemplo por
los métodos descritos en las referencias antes citadas re-
lativas a las 9-oximas y 9-oximas sustituidas de eritro-
micina.

25

También pueden prepararse otros compuestos de fórmu-
la general VII, por métodos conocidos, a partir de eritro-
micina A o B o de la correspondiente 9-oxima o derivado

1 éter de 9-oxima. Por ejemplo, un compuesto donde la posi-
ción 4" está sustituida de forma distinta a la de las eri-
tromicinas A o B naturales (es decir, donde R⁸ es distin-
to de hidrógeno y/o R⁹ es distinto de hidroxilo) puede
5 prepararse como se ha descrito en las respectivas referen-
cias citadas antes.

En general, en la preparación de los compuestos de
fórmula general VII donde R¹⁸ representa un grupo oxima
(sustituida), la conversión del grupo 9-oxo de la eritromi-
10 cina A o B en un grupo 9-oxima o 9-oxima sustituida puede
efectuarse antes o después de la modificación de las otras
posiciones de la molécula de eritromicina.

Antes de efectuar la reacción de un compuesto de fór-
mula general VII con el agente alquilante, cualquier gru-
15 po reactivo del compuesto de fórmula general VII (distinto
del grupo 11-hidroxilo) puede ser protegido opcionalmente
de forma conocida.

En especial, el grupo 3'-dimetilamino será generalmen-
te protegido con un grupo N-protector. La N-protección pue-
20 de efectuarse de forma conocida, por ejemplo por el méto-
do descrito por E. H. Flynn y col. (J. Amer. Chem. Soc.,
1955, 77, 3014-3106).

Ejemplos de grupos N-protectores adecuados son bencil-
25 oxicarbonilo y benciloxicarbonilo sustituido (por ejemplo
p-metilbenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, p-bro

1 mobenciloxicarbonilo, p-fenilazobenciloxicarbonilo y p-(p'-
metoxifenilazo)benciloxicarbonilo). Un grupo N-protector
preferido es el benciloxicarbonilo. También puede ser
5 ventajoso proteger uno o más de los grupos hidroxí presen-
tes en la molécula de eritromicina (distintos del grupo
11-hidroxí) antes de la reacción. En especial, puede ser
ventajoso proteger cualquier grupo hidroxí presente en las
posiciones 2' y 4", especialmente el grupo 2'-hidroxí. Es
conveniente para proteger al grupo o grupos hidroxí emplear
10 el mismo grupo utilizado para proteger al radical amino,
especialmente un grupo benciloxicarbonilo.

Cualquier sustituyente reactivo que pueda haber pre-
sente en el grupo R⁸ o R⁹ debe ser también preferiblemente
protegido de forma convencional.

15 Esta invención también proporciona compuestos de fór-
mula general IX que son útiles como intermedios en la pre-
paración de los compuestos de fórmula general I:

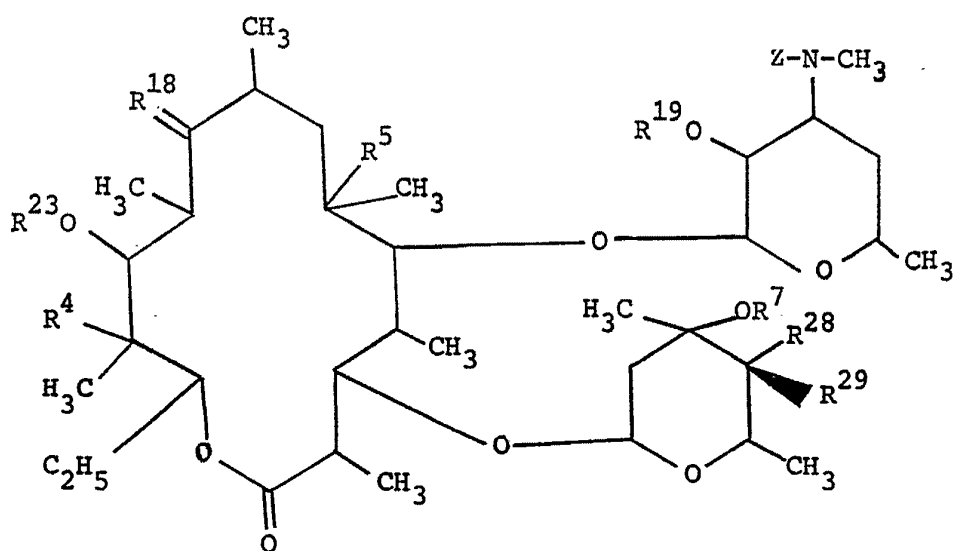
20

25

1

5

10



IX

donde

15

R⁴, R⁵, R⁷ y R¹⁸ son los definidos anteriormente;

R¹⁹ representa H o Z;

R²³ representa H o, preferiblemente, R³ (donde R³ es el definido antes), con la condición de que si R¹⁸ representa oxo o R⁵ representa metoxi, entonces R²³ representa R³;

20

uno de los grupos R²⁸ y R²⁹ representa H, OH, OZ, NZ₂, NH₂, NHZ, NH₂ sustituido, NHZ sustituido, alcoxi, alcanoiloxi o R¹²-SO₂-O- (donde R¹² representa un grupo orgánico) y el otro de los grupos R²⁸ o R²⁹ representa H o

25

R²⁸ y R²⁹ unidos representan oxo y

1 Z representa un grupo protector, más especialmente un grupo N-protector, preferiblemente un grupo benciloxi-carbonilo sustituido o, especialmente, un grupo benciloxi-carbonilo.

5 Adecuadamente, R^{23} representa R^3 .

En el procedimiento de acuerdo con esta invención, el compuesto de eritromicina de fórmula general VII, conteniendo opcionalmente grupos protectores, se hace reaccionar con un agente alquilante de fórmula general VIII, adecuadamente en presencia de una base y un disolvente orgánico.

10 El agente alquilante puede ser representado por la fórmula general VIIIA:



donde

15 R^3 representa un grupo de fórmula II descrita antes y X representa un grupo saliente.

Ejemplos de grupos salientes X adecuados son los átomos de halógeno (por ejemplo cloro, bromo y yodo), los grupos alquilsulfoniloxi (por ejemplo metanosulfoniloxi) y los grupos arilsulfoniloxi (por ejemplo p-toluensulfoniloxi). Preferiblemente X representa un átomo de halógeno, especialmente un átomo de cloro.

20 La reacción de alquilación utilizada de acuerdo con el procedimiento de esta invención es un nuevo método de alquilación en relación con las eritromicinas y puede efec

1 tuarse bajo condiciones más suaves que los métodos de alqui-
lación anteriormente utilizados para eterificar los susti-
tuyentes hidroxí de la eritromicina, tales como los méto-
5 dos de alquilación descritos en las patentes estadouniden-
ses 3.842.069 y 3.884.904 y en las patentes europeas
0.041.355 A1, 0,080.818 A1 y 0.080.819 A1, todas ellas
citadas anteriormente. Se ha hallado que la alquilación de
acuerdo con el procedimiento de esta invención produce pre-
ferentemente la eterificación en el grupo 11-hidroxi.

10 El agente alquilante empleado de acuerdo con esta in-
vención es adecuadamente un derivado de un haluro de acilo.
Agentes alquilantes especialmente adecuados de ese tipo son,
por ejemplo, los éteres α -haloalquílicos (tales como los
15 compuestos donde R^3 es de fórmula IIA, IIE o IIJ), especial-
mente los éteres α -cloroalquílicos; los ésteres α -haloalquí-
licos (tales como los compuestos donde R^3 es de fórmula IIB,
IIF o IIK) especialmente ésteres α -cloroalquílicos; y las
20 α -haloalquilamidas (tales como los compuestos donde R^3 es
de fórmula IIC, IIG, IIL o IIM), especialmente las α -cloro-
alquilamidas.

25 La reacción de alquilación se lleva a cabo convenien-
temente bajo condiciones débilmente básicas. La base es ade-
cuadamente una base orgánica, ventajosamente una base orgá-
nica no nucleofílica y también ventajosamente una base orgá-
nica débil. Son bases orgánicas especialmente adecuadas las

1 aminas terciarias, por ejemplo N,N-diisopropil-etilamina
y las piridinas sustituidas, especialmente alquilpiridinas,
por ejemplo dimetilpiridinas, (es decir, lutidinas, v.g.
2,6-lutidina) y trimetilpiridinas (es decir, colidinas).

5 Si el grupo R³ contiene cualquier sustituyente reac-
tivo, es decir, sustituyentes que reaccionan bajo las con-
diciones antes mencionadas (incluidos, por ejemplo, algunos
de los sustituyentes mencionados antes para el grupo R³),
estos sustituyentes pueden ser ventajosamente protegidos
10 de forma convencional antes de la reacción del agente alqui-
lante con el compuesto de eritromicina de fórmula general VII.

La reacción de alquilación puede llevarse a cabo ade-
cuadamente en un disolvente inerte. Los disolventes adecua-
dos son, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilace-
15 tamida, dimetilsulfóxido, triamida hexametilfosfórica, N-
metilpirrolidinona, tetrahidrofurano, dioxano, diclorome-
tano, etoxietano y 1,2-dimetoxietano y también mezclas de
dos o más de estos disolventes.

20 La reacción de alquilación puede llevarse a cabo ade-
cuadamente empleando de 1 a 6 moles, preferiblemente de
1 a 5 moles, del agente alquilante por mol del compuesto
de eritromicina de fórmula general VII. Es conveniente uti-
lizar un exceso molar de la base respecto al agente alqui-
lante, ventajosamente un exceso de como mínimo 1,1:1 y pre-
25 feriblemente de 1,5:1 a 2:1.

1 La citada reacción puede efectuarse adecuadamente
en frío o a temperatura ligeramente elevada, preferible-
mente alrededor de la temperatura ambiente. Por ejemplo,
la reacción puede efectuarse a temperaturas comprendidas
5 entre -20°C y $+50^{\circ}\text{C}$, preferiblemente entre 0°C y $+35^{\circ}\text{C}$
y especialmente entre $+15^{\circ}\text{C}$ y $+30^{\circ}\text{C}$. Si el compuesto de
eritromicina inicial de fórmula general VII contiene un
grupo 9-oxima, ese grupo reaccionará con el agente alqui-
lante para formar un éter de 9-oxima. Alternativamente,
10 el grupo 9-oxima puede ser protegido primero, por ejemplo,
con un grupo éster o éter, de manera que la reacción de al-
quilación se efectúa de hecho sobre una 9-oxima sustituida.
Esta protección puede lograrse de forma conocida empleando
grupos conocidos formadores de éter protectores del hidro-
15 xilo, por ejemplo bencilo, bencilo sustituido, tetrahidro-
piranilo y tricloroetilo.

 Por consiguiente, el compuesto de eritromicina resul-
tante de la reacción de alquilación contendrá un grupo 9-oxo
(si el compuesto de partida de fórmula general VII contenía
20 dicho grupo) o un grupo 9-oxima sustituida (si el compues-
to de partida contenía un grupo 9-oxima o 9-oxima sustituida).
Si el producto deseado de fórmula general I contiene uno de
estos grupos, no es necesario efectuar ninguna reacción en
la posición 9, aunque un grupo 9-oxo puede ser ahora opcio-
25 nalmente convertido en un grupo 9-oxima o 9-oxima sustituida

1 y un grupo 9-oxima sustituida puede ser ahora opcionalmen-
te convertido en un grupo 9-oxo o 9-oxima o en otro grupo
9-oxima sustituida. Si el producto deseado de fórmula ge-
neral I contiene un grupo 9-imino, dicho grupo puede ob-
5 tenerse por conversión de un grupo 9-oxo o 9-oxima, y un
grupo 9-imino puede a su vez convertirse en un grupo 9-ami-
no (opcionalmente sustituido).

Todas estas conversiones en la posición 9 pueden reali-
zarse de forma conocida, por ejemplo como se describe en
10 las referencias antes citadas. Así, la oxima puede conver-
tirse en la imina por reacción con tricloruro de titanio
de forma conocida y la imina puede convertirse en la amina
por reacción con borohidruro sódico de forma conocida.

También después de terminar la reacción de alquila-
15 ción y antes o después de cualquier conversión del 9-susti-
tuyente, cualquiera de los grupos R^5 , R^8 y R^9 pueden con-
vertirse en uno cualquiera de los otros grupos dentro de
las definiciones dadas antes, por métodos conocidos en este
campo, por ejemplo por los métodos descritos en las referen-
20 cias antes citadas. Por ejemplo, un compuesto donde R^9 re-
presenta hidrógeno y R^8 representa hidroxí puede convertir-
se en un compuesto donde R^8 y R^9 unidos representan oxo y,
opcionalmente, después en un compuesto donde R^9 representa
hidroxí o acetoxi y R^8 representa hidrógeno, por métodos
25 análogos a los descritos en la patente estadounidense núm.

1 3.884.903 antes mencionada.

Además, el grupo R^3 introducido mediante la reacción de alquilación de acuerdo con esta invención puede, en este momento, convertirse en otro grupo R^3 de forma conocida. En particular, un sustituyente en el grupo R^3 puede convertirse en otro sustituyente o ser sustituido por otro utilizando técnicas convencionales; por ejemplo, un sustituyente azido puede convertirse en un sustituyente amino o amino sustituido (incluido N-heterociclilo) o un sustituyente halógeno puede ser reemplazado por un sustituyente amino o amino sustituido (incluido N-heterociclilo).

Una vez terminada la reacción de alquilación, cualquier grupo protector puede ser eliminado por métodos convencionales. Es preferible la hidrogenación.

15 La hidrogenación puede realizarse adecuadamente en presencia de un catalizador de un metal de transición, por ejemplo paladio, que puede encontrarse, por ejemplo, en forma de paladio sobre carbón (carbón activo), paladio sobre sulfato bórico, paladio sobre carbonato cálcico o negro de paladio. Un catalizador preferido es el paladio sobre carbón (algunas veces denominado paladio sobre carbón activo); por ejemplo, paladio al 5 %, 10 %, 20 % o 30 % sobre carbón. En esta reacción puede utilizarse una presión de hidrógeno baja, media ó alta, por ejemplo una presión absoluta entre 1 y 6 atmósferas, siendo conveniente

1 una presión absoluta de 1 atmósfera. La reacción puede
efectuarse adecuadamente a una temperatura no extrema,
por ejemplo a una temperatura comprendida aproximadamente
entre 0°C y 30°C, preferiblemente entre 12°C y 25°C. En
5 general es conveniente efectuar la reacción a la tempera-
tura ambiente. La reacción se lleva a cabo preferiblemen-
te a un pH comprendido aproximadamente entre 4,5 y 5,0,
que puede mantenerse empleando un tampón adecuado, por
ejemplo un tampón de acetato, a pH 4,8.

10 Los disolventes adecuados para efectuar la hidrogeno-
nación son etanol, n-propanol, isopropanol, tetrahidrofu-
rano, dioxano, acetato de etilo, una mezcla de dos o más
de estos disolventes o uno de estos disolventes o una mez-
cla de ellos en presencia de agua. Un disolvente preferi-
15 do es el etanol.

Para restablecer el grupo dimetilamino en la posi-
ción 3', es conveniente efectuar una metilación reducti-
va, que ventajosamente puede realizarse al mismo tiempo
que la separación reductiva de los grupos protectores,
20 como en el método de Flynn y col., ya mencionado.

Un compuesto de fórmula general I puede convertirse
en una sal farmacéuticamente aceptable o en un éster del
mismo de forma convencional en cualquier punto convenien-
te del proceso de manufactura, por ejemplo antes o después
25 de la eliminación de los grupos protectores y/o antes o

1 después de la conversión del 9-sustituyente y/o de los
grupos R⁵, R⁸ y R⁹ en otros de estos grupos.

5 El aislamiento y la purificación de un compuesto
de esta invención puede llevarse a cabo por métodos con-
vencionales y puede incluir una operación de cromatogra-
fía. Preferiblemente, el producto se aísla en forma cris-
talina.

10 Los compuestos de esta invención, es decir, los com-
puestos de fórmula general I y sus sales y ésteres farma-
céuticamente aceptables, poseen propiedades antibacteria-
nas y son útiles para el tratamiento de las infecciones
bacterianas en los animales, especialmente en los mamífe-
ros, incluido el hombre, en especial el hombre y los ani-
males domésticos (incluidos los animales de granja). Los
15 compuestos pueden ser utilizados para el tratamiento de
infecciones causadas por un gran número de organismos Gram-
positivos y Gram-negativos que incluyen, por ejemplo,
Bacillus subtilis, Corynebacterium xerosis, Sarcina lutea,
Staphylococcus aureus, Streptococcus faecalis, Streptococcus
20 pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae,
Haemophilus sp. Neisseria sp., Chlamydia sp. y Legionella sp.

25 Esta invención proporciona composiciones farmacéuti-
cas que comprenden un compuesto de la invención junto con
un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también proporciona un método de trata-

1 miento de las infecciones bacterianas en los animales,
especialmente en el hombre y en los mamíferos domésticos,
que consiste en administrar un compuesto o composición de
acuerdo con esta invención al paciente que lo necesite.

5 Los compuestos y composiciones de esta invención
pueden formularse para su administración en cualquier for-
ma conveniente para uso en medicina humana o veterinaria,
por analogía con otros antibióticos.

10 Los compuestos y composiciones de esta invención pue-
den ser formulados para su administración por cualquier
vía, por ejemplo oral, tópica o parenteral. Por ejemplo,
las composiciones pueden prepararse en forma de tabletas,
cápsulas, polvos, gránulos, pastillas, cremas, jarabes o
15 preparados líquidos, por ejemplo soluciones o suspensiones,
que pueden formularse para uso oral o en forma estéril pa-
ra administración parenteral por inyección o infusión.

20 Las tabletas y cápsulas para administración oral
pueden encontrarse en forma de dosis unidad y pueden con-
tener excipientes convencionales como, por ejemplo, aglo-
merantes, tales como jarabe, goma arábiga, gelatina, sor-
bitol, goma de tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas,
por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico,
sorbitol o glicina; lubricantes para la formación
25 de tabletas, por ejemplo estearato magnésico, talco, po-
lietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo almidón

1 de patata; y agentes humectantes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo laurilsulfato sódico. Las tabletas pueden ser recubiertas por métodos muy conocidos en la práctica farmacéutica normal.

5 Los preparados líquidos orales pueden encontrarse, por ejemplo, en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones acuosas u oleosas, jarabes o elixires o pueden presentarse como producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Estos preparados
10 líquidos pueden contener los aditivos convencionales que incluyen, por ejemplo, agentes suspensores, v.g. sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; emulgentes, por ejemplo
15 lecitina, monooleato de sorbitano o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendras, ésteres oleosos (por ejemplo glicerina), propilenglicol o alcohol etílico; preservativos, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido
20 sórbico y, si se desea, agentes aromatizantes y colorantes convencionales.

Un compuesto o composición de acuerdo con esta invención puede ser administrado adecuadamente al paciente en
25 cantidad antibacterianamente efectiva. Una composición de esta invención puede contener adecuadamente desde 0,1 % en

1 peso, preferiblemente de 10 a 60 % en peso, de un compuesto
de esta invención (calculado sobre el peso total de la com-
posición), según el método de administración.

5 Los compuestos de esta invención pueden ser adminis-
trados adecuadamente a un paciente a una dosis diaria com-
prendida entre 1,5 y 50 mg/kg de peso corporal. Para un adul
to humano (con un peso corporal de 70 kg aproximadamente),
pueden administrarse diariamente de 100 a 3000 mg, por ejem-
plo alrededor de 1500 mg, de un compuesto de esta invención.
10 Normalmente, la dosis para adultos humanos está comprendida
entre 5 y 20 mg/kg al día. No obstante, pueden utilizarse
dosis más altas o más bajas de acuerdo con la práctica clí-
nica normal.

15 Cuando las composiciones de esta invención se presen-
tan en forma de dosis unidad, cada dosis unidad puede compren-
der adecuadamente de 25 a 1000 mg, preferiblemente de 50 a
500 mg, de un compuesto de esta invención.

20 No se observa ningún efecto toxicológico adverso cuan-
do los compuestos de esta invención se administran dentro
de las dosis mencionadas.

25 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de
compuestos de esta invención. Los compuestos de partida uti-
lizados en los ejemplos se prepararon como se describe en
las Preparaciones 1 a 6 que preceden a los ejemplos.

1

PREPARACION 1

9-Metoxima de 2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metil-eritromicina A

a) 9-Metoxima de eritromicina A

5

Se agregan 25 g de eritromicina A, 12,5 g de hidrocloreuro de O-metil-hidroxilamina y 12,5 g de acetato sódico anhidro a 250 ml de metanol seco y la mezcla se calienta a reflujo durante 16 horas. Se separa el metanol y el sólido resultante se disuelve en 500 ml de cloroformo y se lava cuatro veces con 50 ml cada vez de una solución acuosa de carbonato sódico al 10 % y una vez con salmuera y se seca con sulfato magnésico. Se separa el disolvente y el sólido resultante se recristaliza en cloroformo para dar 17,4 g de 9-metoxima de eritromicina A como agujas incoloras, p.f. 128-130°C (diclorometano/éter de petróleo 60-80°C);

10

15

$[\alpha]_D^{20} -62,8^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en etanol).

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3): 3425 \text{ y } 1275 \text{ cm}^{-1}$.

Análisis para $\text{C}_{38}\text{H}_{70}\text{N}_2\text{O}_{13}$:

Encontrado: C, 59,32; H, 9,12; N, 3,5 %

20

Calculado : C, 59,82; H, 9,25; N, 3,67 %

b) 9-Metoxima de 2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

25

Se mezclan 22 g del producto de la Preparación 1(a) con 22,1 g de bicarbonato sódico y se agita mientras se agregan 79 ml de cloroformiato de bencilo. La mezcla se agi-

1 ta a 55°C durante 3 horas y después se agrega sobre 100 ml
de diclorometano y se cromatografía para dar 19,1 g del com-
puesto del título como cristales incoloros, p.f. 115-116°C
(éter/hexano).

5 $\{\alpha\}_D^{20} -74,1^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en cloroformo)

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3): 1725 \text{ y } 1690 \text{ cm}^{-1}$

Análisis para $\text{C}_{53}\text{H}_{80}\text{N}_2\text{O}_{17}$;

Encontrado: C, 62,34; H, 8,02; N, 2,89 %

Calculado : C, 62,58; H, 7,93; N, 2,75 %

10

PREPARACION 2

9-O-Benciloxicarboniloxima de 2'-O,N-dibenciloxicar-
bonil-des-N-metileritromicina A

15 Se mezclan bien 12,9 g (17,3 mmoles) de 9-oxima de
eritromicina A, 12,9 g (154 mmoles) de bicarbonato sódico
y 38 ml (266 mmoles) de cloroformiato de bencilo y después
se calienta a 50°C con fuerte agitación durante 90 minutos.
Después de enfriar, la solución se diluye con un volumen
igual de diclorometano y después se aplica a una columna de
20 gel de sílice (100 g) preparada y eluída con acetato de eti-
lo/hexano 1:1. Se obtiene el compuesto del título como espuma
incolora que se cristaliza en éter/hexano para dar un sólido
blanco, p.f. 118-19°C.

$\{\alpha\}_D^{20} -106,2^\circ$ (1 % en peso/volumen en cloroformo).

25 $\nu_{\max}: 3450, 1750, 1700, 700 \text{ cm}^{-1}$.

Espectro de masas FAB-MS MH^+ 1137 ($\text{C}_{60}\text{H}_{85}\text{N}_2\text{O}_{19}$).

1

PREPARACION 3

9-Oxima de 2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

5 Se disuelven 9,57 g (8,42 mmoles) del producto de la Preparación 2 en 250 ml de metanol y se agregan 10 ml de trietilamina y 25 ml de agua. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas, transcurridas las cuales el disolvente se separa a vacío y el residuo se reparte en acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato sódico al 10 %.

10 Se separa la capa orgánica y se seca con sulfato magnésico. Por separación del disolvente se obtienen 7,85 g de producto crudo que se purifica por cromatografía en columna (100 g de sílice, acetato de etilo al 60 % en hexano como eluyente) para dar 5,0 g (5,0 mmoles, 59 %) del compuesto del título que se recristaliza en acetato de etilo/hexano para dar un sólido cristalino blanco, p.f. 163-164°C.

15

$$[\alpha]_D^{20} -84,6^\circ \text{ (c = 1,0, CHCl}_3\text{)}$$

$$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3): 3550, 3480, 1750, 1700, 700 \text{ cm}^{-1}.$$

PREPARACION 4

20

Cloruro de 2-bromoetiloximetilo

25

Se tratan 12,5 g de 2-bromoetanol en 100 ml de dicloroetano con 3,0 g de paraformaldehído y un exceso de cloruro de hidrógeno gaseoso durante 1 hora a 0° y durante 2 horas más a la temperatura ambiente, con agitación. Después la solución transparente se evapora a presión reducida para dar

1 un aceite que se evapora a partir de éter dietílico seco
(2 x 100 ml) para dar 15,1 g del compuesto del título en
forma de aceite.

ν_{\max} (película): 650 cm^{-1} .

5

PREPARACION 5

Cloruro de 2-feniloxietiloximetilo

Se convierten 13,8 g de 2-fenoxietanol en el compues-
to del título por un procedimiento análogo al descrito en
la Preparación 4. El compuesto del título así obtenido
10 (12,6 g) es un aceite incoloro.

ν_{\max} : 650 cm^{-1} .

PREPARACION 6

Cloruro de 2-ftalimidoetoximetilo

Se convierten 6,37 g de 2-ftalimidoetanol en el compues-
15 to del título por un procedimiento análogo al descrito en
la Preparación 4. Se obtienen 6,5 g del compuesto del títu-
lo como sólido blanco.

ν_{\max} (CHCl_3): 1785, 1720 y 1705 cm^{-1} .

EJEMPLO 1

20

9-Metoxima de 11-O-metoximetil-eritromicina A

a) 9-O-Metoxima de 11-O-metoximetil-2'-O,N-dibenciloxicarbo-
nil-des-N-metileritromicina A

Se tratan 400 mg de 9-metoxima de 2'-O,N-dibenciloxi-
carbonil-des-N-metileritromicina A en 4 ml de dimetilforma-
25 mida seca con 0,08 ml de clorometil metil éter y 0,20 ml de

1 2,6-lutidina y la mezcla se agita a la temperatura ambiente
durante 1 hora. Se diluye la mezcla con 100 ml de acetato
de etilo y la capa orgánica se lava sucesivamente con agua,
solución de ácido cítrico, solución acuosa saturada de bi-
5 carbonato sódico y finalmente salmuera. Después de secar
sobre sulfato magnésico anhidro, se evapora el disolvente.
Por cromatografía del residuo en gel de sílice, empleando
acetato de etilo/hexano 1:1 como eluyente, se obtienen 250
mg del compuesto del título como espuma incolora.

10 $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$: 1735 y 1690 cm^{-1}
Espectro de masas FAB-MS MH^+ 1061 ($\text{C}_{55}\text{H}_{85}\text{N}_2\text{O}_{18}$).

b) 9-Metoxima de 11-O-metoximetil-eritromicina A

Se disuelven 250 mg del producto del Ejemplo 1 (a)
en una mezcla de 15 ml de etanol y 1,2 ml de tampón de ace-
15 tato (pH 4,8) y la solución se agita con 100 mg de paladio
al 10 % sobre carbón bajo 1 atmósfera de hidrógeno, durante
30 minutos. Se agregan 1,2 ml de formaldehído al 37 % y la
hidrogenación se prosigue durante hora y media más. Se se-
para el catalizador por filtración y se lava con etanol y
20 agua. El disolvente se separa del filtrado a presión redu-
cida y el residuo se diluye hasta unos 20 ml con agua. La
solución se lleva a pH 11 con carbonato potásico y se ex-
trae tres veces con 20 ml cada vez de acetato de etilo. Los
25 extractos reunidos se lavan con 20 ml de agua y se secan con
sulfato magnésico anhidro. Por evaporación se obtienen 164

1 mg del compuesto del título como espuma incolora.

(α)_D²⁰ -69,3° (1,0 % en peso/volumen en CHCl₃).

ν _{max}(CHCl₃): 1730 cm⁻¹

5 Espectro de masas M⁺ 806,5162 (C₄₀H₇₄N₂O₁₄ requiere M 806,5144).

EJEMPLO 2

9-Metoxima de 11-0-(2-benzoiloxietoximetil)eritromicina A

10 a) 9-Metoxima de 11-0-(2-benzoiloxietoximetil)-2'-0,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

616 mg de 9-0-metoxima de 2'-0,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A en 5 ml de dimetilformamida seca se tratan sucesivamente con 0,35 ml de 2,6-lutidina y 0,38 ml de cloruro de 2-benzoiloxietoximetil y la mezcla se
15 agita a la temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se diluye con 100 ml de acetato de etilo y la capa orgánica se lava sucesivamente con agua, solución de ácido cítrico, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y finalmente salmuera. Después de secar
20 sobre sulfato magnésico anhidro, se evapora el disolvente. Por cromatografía del residuo en gel de sílice empleando diclorometano/acetato de etilo 2:1 como eluyente, se obtienen 400 mg del producto del título como espuma incolora y se recuperan
170 mg de compuesto de partida.

25 ν _{max}(CHCl₃): 1725 cm⁻¹.

1 b) 9-Metoxima de 11-O-(2'-benzoiloxietoximetil)eritro-
micina A

5 El producto del Ejemplo 2 (a) se convierte en el
compuesto del título siguiendo un procedimiento análogo
al descrito en el Ejemplo 1 (b). El compuesto del título
se obtiene como espuma incolora.

$$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3): 1725 \text{ cm}^{-1}$$

Espectro de masas M^+ 940,5547 ($\text{C}_{48}\text{H}_{80}\text{N}_2\text{O}_{16}$ requiere M, 940,5512).

10

EJEMPLO 3

9-Metoxima de 11-O-(2-hidroxi-etoximetil)eritro-
micina A

a) 9-Metoxima de 11-O-(2-hidroxi-etoxietoximetil)-2'-O,N-
dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

15

Se tratan 422 mg del producto del Ejemplo 2 (a) en
10 ml de metanol con 100 mg de carbonato potásico y la mez-
cla se agita a la temperatura ambiente durante la noche. La
solución se acidula con una solución de ácido cítrico, se
agregan 80 ml de tolueno y la mezcla se agita fuertemente.
20 Se evapora el metanol y la solución toluénica se lava con
20 ml de agua. Después de secar sobre sulfato magnésico
anhidro, se evapora el disolvente. Por cromatografía del re-
siduo en gel de sílice empleando acetato de etilo/hexano
25 como eluyente se obtienen 348 mg del producto del título
como espuma incolora.

1

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$: 1725 y 1690 cm^{-1}

Espectro de masas FAB-MS MH^+ 1091 ($\text{C}_{56}\text{H}_{87}\text{N}_2\text{O}_{19}$).

b) 9-Metoxima de 11-O-(2-hidroxi-etoximetil)eritromicina A

5

El producto del Ejemplo 3 (a) se convierte en el compuesto del título siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 (b). El compuesto del título se obtiene como espuma incolora.

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$: 3400 y 1720 cm^{-1} .

10

Espectro de masas M^+ 836,5235 ($\text{C}_{41}\text{H}_{76}\text{N}_2\text{O}_{15}$ requiere M 836,5249).

EJEMPLO 4

9-Metoxima de 11-O-(2-metanosulfoniloxietoximetil)eritromicina A

15

a) 9-Metoxima de 11-O-(2-metanosulfoniloxietoximetil)-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

20

Se tratan 700 mg del producto del Ejemplo 3 (a) en 5 ml de piridina seca con 0,053 ml de cloruro de metanosulfonilo a 0-5°C y posteriormente la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante la noche. Se evapora la piridina y el residuo se reparte en acetato de etilo y agua.

25

La solución orgánica se lava con una solución de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y finalmente salmuera. Después de secar sobre sulfato magnésico anhidro, se evapora el disolvente. Por cromatografía en gel de sílice empleando acetato de etilo/hexano como elu

1 yente se obtienen 429 mg del compuesto del título en forma de espuma incolora.

$[\alpha]_D^{20} -98,4^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ 1730 y 1695 cm^{-1}

5 Espectro de masas FAB-MS MH^+ 1169 ($\text{C}_{57}\text{H}_{89}\text{N}_2\text{O}_{20}\text{S}$).

b) 9-Metoxima de 11-O-(2-metanosulfoniloxietoximetil)eritromicina A

10 El producto del Ejemplo 4 (a) se convierte en el compuesto del título siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 (b). El compuesto del título se obtiene como espuma incolora.

$[\alpha]_D^{20} -79,6^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3).

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ 1725 cm^{-1} .

Espectro de masas FAB-MS MH^+ 915 ($\text{C}_{42}\text{H}_{79}\text{N}_2\text{O}_{17}\text{S}$).

15

EJEMPLO 5

9-Metoxima de 11-O-etoximetileritromicina A

a) 9-Metoxima de 11-O-etoximetil-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

20 Se tratan 200 mg de 9-metoxima de 2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina en 3 ml de dimetilformamida seca con 0,18 ml de 2,6-lutidinay 0,06 ml de clorometil etil éter y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas. Siguiendo el mismo tratamiento descrito en el Ejemplo 1 (a), se obtienen 195 mg del compuesto del título como goma incolora.

25

1

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1725 y 1690 cm^{-1}

Espectro de masas FAB-MS MH^+ 1147 ($\text{C}_{59}\text{H}_{95}\text{N}_2\text{O}_{18}\text{Si}$).

b) 9-Metoxima de 11-O-(2'-trimetilsililoxietoximetil)eritromicina A

5

El producto del Ejemplo 6 (a) se convierte en el compuesto del título empleando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 (b). El compuesto del título se obtiene como espuma incolora.

10

$[\alpha]_D^{20}$ $-81,3^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3).

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1730 cm^{-1} .

Espectro de masas M^+ 892,5700 ($\text{C}_{44}\text{H}_{84}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{Si}$ requiere M 892,5696).

EJEMPLO 7

15

9-Metoxima de 11-O-(2-metoxietoximetil)eritromicina A

a) 9-Metoxima de 11-O-(2-metoxietoximetil)-2'-O,N-dibenciloxycarbonil-des-N-metileritromicina A

20

Se tratan 300 mg de 9-metoxima de 2'-O,N-dibenciloxycarbonil-des-N-metileritromicina A en 4 ml de dimetilformamida seca con 0,18 ml de lutidina y 0,11 ml de cloruro de 2'-metoxietoximetilo y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante la noche. Siguiendo el mismo tratamiento descrito en el Ejemplo 1 (a) se obtiene el producto crudo.

25

Por cromatografía en gel de sílice, empleando acetato de etilo/hexano 2:1 como eluyente, se obtienen 178 mg del com-

1 puesto del título como espuma incolora.

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1720 y 1690 cm^{-1}

b) 9-Metiloxima de 11-0-(2-metoxietoximetil)eritromicina A

5 El producto del Ejemplo 7 (a) se convierte en el com-
puesto del título por un procedimiento análogo al descri-
to en el ejemplo 1 (b). El compuesto del título se ob-
tiene como espuma incolora.

$(\alpha)_D^{20}$ -98,9 α (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3) 1720
 cm^{-1} .

10 Espectro de masas M^+ 850,5434 ($\text{C}_{42}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_{15}$ requiere
M 850,5406).

EJEMPLO 8

9-Oxima de 11-0-(2-benzoiloxietoximetil)eritromicina A

15 a) 9-Benciloxicarboniloxima de 11-0-(2-benzoiloxietoxime-
til)-2'-0,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

20 Se tratan 3,24 g de 9-benciloxicarboniloxima de 2'-
0,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A en 20 ml
de dimetilformamida seca con 1,75 ml de 2,6-lutidina y
1,93 ml de cloruro de 2-benzoiloxietoximetil y la mezcla
se agita a la temperatura ambiente durante 24 horas. La
solución se diluye con 150 ml de acetato de etilo y la so-
lución orgánica se lava sucesivamente con agua, solución
de ácido cítrico, solución acuosa de bicarbonato sódico y final-
mente salmuera. Después de secar sobre sulfato magnésico anhidro,
25 se evapora el disolvente. Por cromatografía del residuo en

1 gel de sílice, empleando acetato de etilo/diclorometano
1:2 como eluyente, se obtienen 3,56 g del producto del
título como espuma incolora.

$$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) 1720 \text{ cm}^{-1}$$

5 b) 9-Oxima de 11-O-(2-benzoiloxietoximetil)eritromicina A

Se agitan 200 mg del producto del Ejemplo 8 (a) en
12 ml de etanol conteniendo 1 ml de tampón de acetato
(pH 4,8) con 70 mg de paladio al 10 % sobre carbón bajo 1
atmósfera de hidrógeno durante media hora. Se agrega 1 ml
10 de formaldehído al 37 % y se prosigue la hidrogenación du-
rante hora y media más. El catalizador se separa por filtra-
ción y el filtrado se lava con etanol. Por evaporación se
obtiene un aceite incoloro. El residuo se recoge en 15 ml
de agua y la solución se lleva a pH 11 con carbonato potás-
15 sico. La solución acuosa se extrae dos veces con 30 ml ca-
da vez de acetato de etilo y los extractos se lavan con
agua. Después de secar sobre sulfato magnésico anhidro, se
evapora el disolvente para dar 166 mg del compuesto del
título como espuma incolora.

20 $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) 1720 \text{ cm}^{-1}$

EJEMPLO 9

9-Oxima de 11-O-metoximetileritromicina A

25 a) 9-Benciloxicarboniloxima de 11-O-metoximetil-2'-O,N-diben-
cilocarbonil-des-N-metileritromicina A

Se tratan 454 mg de 9-benciloxicarboniloxima de 2'-

1 O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A en 3 ml
de dimetilformamida seca con 0,24 ml de 2,6-lutidina y
0,1 ml de clorometil metil éter y la mezcla se agita a la
temperatura ambiente durante 2 horas. Siguiendo el mismo
5 tratamiento descrito en el Ejemplo 8 (a) se obtienen 212 mg
del compuesto del título como espuma incolora.

$$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) \text{ 1730 y 1685 cm}^{-1}.$$

b) 9-Oxima de 11-O-metoximetileritromicina A

Se convierten 212 mg del producto del Ejemplo 9 (a)
10 en el compuesto de este título empleando un procedimiento
análogo al descrito en el Ejemplo 8 (b). Así se obtiene el
compuesto del título como espuma incolora.

$$[\alpha]_D^{20} -67,2^\circ (1,0 \% \text{ en peso/volumen en CHCl}_3).$$

$$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) \text{ 1720 cm}^{-1}$$

15

EJEMPLO 10

9-Oxima de 11-O-etoximetileritromicina A

a) 9-Benciloxicarboniloxima de 11-O-etoximetil-2'-O,N-diben-
cilocarbonil-des-N-metileritromicina A

Se tratan 668 mg de 9-benciloxicarboniloxima de
20 2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A en
4 ml de dimetilformamida seca con 0,28 ml de 2,6-lutidina
y 0,14 ml de clorometil etil éter y la mezcla se agita a
la temperatura ambiente durante 2 horas. Siguiendo el tra-
tamiento descrito en el Ejemplo 8 (a) se obtienen 452 mg
25 del compuesto del título como espuma incolora.

1 $v_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1725 y 1690 cm^{-1}

b) 9-Oxima de 11-O-etoximetileritromicina A

El producto del Ejemplo 10 (a) se convierte en el compuesto del título siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 8 (b). Así se obtiene el compues-
5 to del título como espuma incolora.

$[\alpha]_D^{20}$ -78,7° (1 % en peso/volumen en etanol).

$v_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1720 cm^{-1}

EJEMPLO 11

10 9-Oxima de 11-O-(2-metoxietoximetil)eritromicina A

a) 9-Benciloxicarboniloxima de 11-O-(2-metoxietoximetil)-
2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

Se tratan 668 mg de 9-benciloxicarboniloxima de 2'-
O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A en 3 ml
15 de dimetilformamida seca con 0,29 ml de 2,6-lutidina y
0,20 ml de cloruro de metoxietoximetilo y la mezcla se agita
a la temperatura ambiente durante 18 horas. Siguiendo
el tratamiento descrito en el Ejemplo 8 (a) se obtienen
502 mg del compuesto del título como espuma incolora.

20 $v_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1730 y 1695 cm^{-1}

b) 9-Oxima de 11-O-(2-metoxietoximetil)eritromicina A

El producto del Ejemplo 11 (a) se convierte en el compuesto del título por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 8 (b). Así se obtiene el compuesto del
25 título como espuma incolora.

1 $\{\alpha\}_D^{20} -74,0^\circ$ (1 % en peso/volumen en etanol)
 $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) 1720 \text{ cm}^{-1}$.

EJEMPLO 12

5 9-Oxima de 11-O-(2-hidroxi-etoximetil)eritromicina A
a) 9-Oxima de 11-O-(2-hidroxi-etoximetil)-2'-O,N-dibencil-
 oxicarbonil-des-N-metileritromicina A

 Se tratan 6 g del producto del Ejemplo 8 (a) en
 120 ml de metanol con 1 g de carbonato potásico y la mez-
10 cla se agita a la temperatura ambiente durante la noche.
 Se agregan 300 ml de tolueno y la mezcla se acidula con
 ácido cítrico. Se evapora el metanol y la solución orgá-
 nica residual se lava con agua. Después de secar sobre sul-
 fato magnésico anhidro, se evapora el disolvente y el re-
15 siduo se cromatografía en gel de sílice empleando acetato
 de etilo como eluyente para dar 3,64 g del compuesto del
 título como espuma incolora.

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) 1725 \text{ y } 1690 \text{ cm}^{-1}$

b) 9-Oxima de 11-O-(2-hidroxi-etoximetil)eritromicina A

20 El producto del Ejemplo 12 (a) se convierte en el
 compuesto del título siguiendo un procedimiento análogo
 al descrito en el Ejemplo 8 (b). Así se obtiene el compues-
 to del título como espuma incolora.

$\{\alpha\}_D^{20} -83,2^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)
25 $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) 3400 \text{ y } 1725 \text{ cm}^{-1}$

1 Espectro de masas M^+ 822,5102 ($C_{40}H_{74}N_2O_{15}$ requiere M 822,5093).

EJEMPLO 13

5 9-Oxima de 11-O-(2-N,N-dimetilaminoetoximetil)eritromicina A

a) 9-Acetoxima de 11-O-(2-hidroxi-etoximetil)-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

10 Se tratan 212 mg del producto del Ejemplo 12 (a) en 3 ml de piridina con 0,05 ml de anhídrido acético y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se evapora la piridina y el residuo se disuelve en acetato de etilo. La solución orgánica se lava con una solución de ácido cítrico y agua. Después de secar sobre sulfato magnésico anhidro se evapora el disolvente. Por cromatografía en gel de sílice empleando acetato de etilo como eluyente se obtienen 165 mg del compuesto del título como espuma incolora.

15 $\{\alpha\}_D^{20} -104,2^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en etanol)

20 $\nu_{\max} (CHCl_3)$ 3450, 1740 y 1690 cm^{-1}

b) 9-Acetoxima de 11-O-(2-azidoetoximetil)-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

25 Se tratan 1,16 g de 9-acetoxima de 11-O-(2-hidroxi-etoximetil)-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A en 20 ml de tetrahidrofurano con 1,8 ml de ácido

1 hidrazoico (1,76 M en tolueno) y 0,79 g de trifenilfosfina
y la mezcla se enfría a 0-5°C. Se agregan de una sola vez
0,61 g de azidodicarboxilato de diisopropilo y la mezcla
se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se agre-
5 ga un exceso de acetato de etilo y la solución orgánica
se lava con agua (tres veces), solución acuosa saturada de
bicarbonato sódico y salmuera. Después de secar sobre sul-
fato magnésico anhidro, se evapora el disolvente para dar
una goma de color amarillo pálido. Por cromatografía en gel
10 de sílice empleando acetato de etilo/hexano como eluyente
se obtienen 1,08 g del compuesto del título como espuma
incolora.

$$\{\alpha\}_D^{20} -83,2^\circ \text{ (1,0 \% en peso/volumen en CHCl}_3\text{)}$$

$$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) 2100, 1740 \text{ y } 1685 \text{ cm}^{-1}$$

15 c) 9-Oxima de 11-O-(2-azidoetoximetil)-2'-O,N-dibenciloxi-
carbonil-des-N-metileritromicina A

Se tratan 870 mg del producto del Ejemplo 13 (b) en
25 ml de metanol con 3 ml de agua y 1,25 ml de trietilamina
y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. Después
20 de enfriar, se evapora el disolvente y el residuo se recoge
en 65 ml de acetato de etilo. El extracto orgánico se lava
con agua y salmuera y se seca con sulfato magnésico anhidro.
Por evaporación del disolvente y cromatografía del residuo
en gel de sílice, empleando acetato de etilo/hexano 1:1 como
25 eluyente, se obtiene 723 mg del compuesto del título como

1 espuma incolora.

$$v_{\max}(\text{CHCl}_3) \text{ 1725 y 1685 cm}^{-1}$$

d) 9-Oxima de 11-O-(2-N,N-dimetilaminoetoximetil)eritromicina A

5 El producto del Ejemplo 13 (c) se convierte en el compuesto del título por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 8(b). El compuesto del título se obtiene como espuma incolora.

$$\{\alpha\}_D^{20} -52,4^\circ \text{ (1 \% en peso/volumen en etanol)}$$

10 $v_{\max}(\text{CHCl}_3) \text{ 1720 cm}^{-1}$

EJEMPLO 14

9-Oxima de 11-O-[2-(4-metoxicarbonil-1,2,3-triazol-1-il)etoximetil]eritromicina A

15 a) 9-Oxima de 11-O-[2-(4-metoxicarbonil-1,2,3-triazol-1-il)etoximetil]-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metil-eritromicina A

20 Se tratan 470 mg del producto del Ejemplo 13 (c) en 10 ml de tolueno seco con 0,1 ml de propiolato de metilo y la mezcla se agita a 45°C durante la noche. Se concentra la mezcla de reacción y se cromatografía en gel de sílice, empleando acetato de etilo/hexano como eluyente, para dar 280 mg del compuesto del título como espuma incolora.

$$\{\alpha\}_D^{20} -81,5^\circ \text{ (1 \% en peso/volumen en etanol)}$$

25 $v_{\max}(\text{CHCl}_3) \text{ 1720 cm}^{-1}$

1 b) 9-Oxima de 11-O-[2-(4-metoxicarbonil-1,2,3-triazol-1-il)
etoximetil]eritromicina A

El producto del Ejemplo 14 (a) se convierte en el
compuesto del título siguiendo un procedimiento análogo al
5 descrito en el Ejemplo 1 (b). Así se obtiene el compuesto
del título como espuma incolora.

$\{\alpha\}_D^{20} -80,8^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) 1720 \text{ cm}^{-1}$

EJEMPLO 15

10 9-Oxima de 11-O-(2-acetoxietoximetil)eritromicina A

a) 9-Acetoxima de 11-O-(2-acetoxietoximetil)-2'-O,N-diben-
ciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

Se enfrían a $0-5^\circ\text{C}$ 3,64 g del producto del Ejemplo
12 (a) en 20 ml de piridina y se agregan 0,8 ml (2 equiva-
15 lentes) de anhídrido acético y la mezcla se agita a la tem-
peratura ambiente durante 1 hora. Se evapora la piridina
y el residuo se disuelve en 150 ml de acetato de etilo. La
solución orgánica se lava con una solución de ácido cítrico,
20 agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato magnésico
anhidro se evapora el disolvente. Por cromatografía sobre gel
de sílice empleando acetato de etilo como eluyente se obtie-
nen 954 mg del compuesto del título como espuma incolora,
 $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) 3500, 1730 \text{ y } 1695 \text{ cm}^{-1}$, y 1,5 g de una espuma
25 incolora que es idéntica al producto del Ejemplo 13 (a).

- 1 b) 9-Oxima de 11-O-(2-acetoxietoximetil)-2'-O,N-dibencil-
oxicarbonil-des-N-metileritromicina A

Se tratan 900 mg del compuesto del título del Ejem-
plo 15 (a) en 10 ml de metanol con 140 mg de carbonato po-
5 tásico y la mezcla se agita a la temperatura ambiente du-
rante la noche. Se evapora el metanol y el residuo se reco-
ge en acetato de etilo. La solución orgánica se lava con
agua y después se seca con sulfato magnésico anhidro. Por
evaporación del disolvente y cromatografía en gel de síli-
10 ce empleando acetato de etilo/hexano 1:1 como eluyente,
se obtienen 400 mg del producto del título como espuma
frágil.

$$\{\alpha\}_D^{20} -100,2^\circ \text{ (1,0 \% en peso/volumen de CHCl}_3\text{)}$$

$$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) \text{ 3500, 1735 y 1695 cm}^{-1}$$

- 15 c) 9-Oxima de 11-O-(2-acetoxietoximetil)eritromicina A

El producto del Ejemplo 15 (b) se convierte en el
compuesto del título por un procedimiento análogo al des-
crito en el Ejemplo 1(b). Así se obtiene el compuesto del
título como espuma incolora.

20 $\{\alpha\}_D^{20} -76,2^\circ \text{ (1 \% en peso/volumen en etanol)}$

$$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) \text{ 3450, 1730 y 1695 cm}^{-1}.$$

1

EJEMPLO 16

9-Metoxima de 11-O-(2-dimetilaminoetoximetil)eritromicina A

5

a) 9-Metoxima de 11-O-(2-azidoetoximetil)-2'-O,N-dibenciloxi carbonil-des-N-metilerotromicina A

10

Se disuelven 200 mg de 9-metoxima de 11-(2-hidroxi-etoximetil)-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A, 104 mg de trifenilfosfina y 344 μ l de una solución de ácido hidrazoico 1,76M en tolueno en 10 ml de tetrahydrofurano seco. Se agregan 80 mg de azodicarboxilato de di-isopropilo y la mezcla se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. La mezcla se diluye con 50 ml de acetato de etilo, se lava tres veces con 20 ml de agua, una vez con 20 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y finalmente con 20 ml de salmuera. La capa orgánica se seca con sulfato magnésico y se separa el disolvente para dar un aceite que se cromatografía para dar 145 mg del compuesto del título como espuma incolora.

15

20

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 3545, 2110, 1740 y 1697 cm^{-1}
 MH^+ 1115 m/z (ion positivo, tioglicerol, espectro de bombardeo atómico rápido)

b) 9-Metoxima de 11-O-(2-dimetilaminoetoximetil)eritromicina A

25

El producto del Ejemplo 16 (a) se convierte en el compuesto del título siguiendo un procedimiento análogo al des-

1 crito en el Ejemplo 1 (b). El compuesto del título se obtiene como espuma incolora.

$[\alpha]_D^{20} -69,5^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ 3500 (ancho) y 1732 cm^{-1}

5

EJEMPLO 17

9-Oxima de 11-O-(N-metil-N-formilaminometil)eritromicina A

10 a) 9-Benciloxicarboniloxima de 11-O-(N-metil-N-formilaminometil)-2'-O,N-dibencil-oxicarbonil-des-N-metileritromicina A

15 Se disuelven 568 mg (0,5 mmoles) del producto de la Preparación 2 y $292 \mu\text{l}$ (2,5 mmoles) de 2,6-lutidina en 5 ml de dimetilformamida seca y se agregan $160 \mu\text{l}$ (unos 1,5 mmoles) de cloruro de N-metil-N-formilaminometilo. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 90 minutos, se separa el disolvente a vacío y el residuo se reparte en acetato de etilo y solución de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lava con salmuera y se seca con sulfato magnésico. Por separación del disolvente se obtiene el producto
20 crudo que se cromatografía en gel de sílice (5 g) empleando acetato de etilo al 60 % en hexano como eluyente, para dar 310 mg (52 %) del compuesto puro del título como espuma incolora.

25

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ 3550, 1740, 1680, 700 cm^{-1}

1 b) 9-Oxima de 11-O-(N-metil-N-formilaminometil)eritro-
micina A

5 Se disuelven 430 mg (0,35 mmoles) del producto del
Ejemplo 17 (a) en una mezcla de 20 ml de etanol y 2 ml
de tampón de acetato (pH 4,8) y la solución se agita con
100 mg de paladio al 10 % sobre carbón bajo 1 atmósfera
de hidrógeno durante 45 minutos. Se agregan 2 ml de formal-
dehído y se prosigue la hidrogenación durante 2 horas más.
Se separa el catalizador por filtración y se lava con eta-
10 nol. El disolvente se separa a vacío y el residuo se disuel-
ve en una solución acuosa de carbonato potásico y se extrae
tres veces con 50 ml cada vez de acetato de etilo. La capa
orgánica se lava con salmuera, se separa y se seca sobre
15 sulfato magnésico. Por separación del disolvente se obtie-
ne el producto crudo que se purifica por cromatografía en
columna (5 g de gel de sílice, metanol al 10 % en diclorome-
tano con un 1 % de amoníaco concentrado) para dar 80 mg
(27 %) del compuesto del título como espuma incolora.

20 $[\alpha]_D^{20} -76,6^\circ$ (1 % en peso/volumen en CHCl_3)
 $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) 3350, 1720, 1675 \text{ cm}^{-1}$

25

1

EJEMPLO 18

9-Oxima de 11-O-(pirrolid-2-on-1-il-metil)eritromi-
cina A

5

a) 9-Benciloxicarboniloxima de 11-O-(pirrolid-2-on-1-il-me-
til)-2'-O,N-dibenciloxi-carbonil-des-N-metileritromicina A

10

Se disuelven 226 mg (0,2 mmoles) del producto de la
Preparación 2 y 116 μ l (1,0 mmoles) de 2,6-lutidina en 5 ml
de dimetilformamida seca y se agregan 80 μ l (unos 0,6 mmo-
les) de N-clorometil-pirrolid-2-ona. La mezcla se agita a la
temperatura ambiente durante 2 horas, se separa el disolven-
te a vacío y el residuo se reparte en acetato de etilo y una
solución de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lava con
salmuera y se seca con sulfato magnésico. Por separación del
disolvente se obtiene el producto crudo que se cromatografía
en 5 g de gel de sílice empleando acetato de etilo como elu-
yente para dar 91 mg (37 %) del compuesto puro del título
como espuma incolora.

15

20

$[\alpha]_D^{20} -72,0^\circ$ (1 % en peso/volumen en CHCl_3)
 $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ 3520, 1740, 1690, 700 cm^{-1}

b) 9-Oxima de 11-O-(pirrolid-2-on-1-il-metil)eritromicina A

25

Se disuelven 200 mg (0,165 mmoles) del producto del
Ejemplo 18 (a) en una mezcla de 10 ml de etanol y 1 ml de
tampón de acetato (pH 4,8) y la solución se agita con 50 mg
de paladio al 10 % sobre carbón bajo 1 atmósfera de hidróge-
no durante 2 horas. Se agrega 1 ml de formaldehído y se prosí

1 que la hidrogenación durante tres horas más. El catalizador
se separa por filtración y se lava con etanol. El disol-
vente se separa a vacío y el residuo se disuelve en una
solución acuosa de carbonato potásico y se extrae tres ve-
5 ces con 20 ml cada vez de acetato de etilo. La capa orgáni-
ca se lava con salmuera, se separa y se seca con sulfato
magnésico. Por separación del disolvente se obtiene el pro-
ducto crudo que se purifica por cromatografía en columna
(5 g de gel de sílice, metanol al 10 % en diclorometano con
10 amoníaco concentrado al 1 %) para dar 125 mg (93 %) del com-
puesto del título como espuma incolora.

$$\{\alpha\}_D^{20} -73,2^\circ \text{ (c = 1,0, CHCl}_3\text{)}$$

$$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) 3400, 1720, 1680 \text{ cm}^{-1}$$

EJEMPLO 19

15 9-O-Metoxima de 11-O-(2-acetoxietiloximetil)eritro-
micina A

a) 9-O-Metoxima de 11-O-(2-acetoxietiloximetil)-2'-O,N-diben-
ciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

20 Se tratan 300 mg de 9-O-metoxima de 11-O-(2-hidroxi-
etiloximetil)-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritro-
micina A en 3 ml de piridina seca con 0,056 ml de anhídrido
acético y la mezcla se agita a la temperatura ambiente du-
rante 16 horas. Se evapora la mezcla a volumen reducido,
25 se diluye con 20 ml de acetato de etilo y se evapora de
nuevo para dar un aceite. Por cromatografía del residuo en

1 gel de sílice empleando acetato de etilo/diclorometano 2:3
como eluyente se obtienen 150 mg del compuesto del título
como espuma incolora.

$$\{\alpha\}_D^{20} -73,4^\circ \text{ (1,0 \% en peso/volumen en CHCl}_3\text{)}$$

5 $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1735 y 1690 cm^{-1}

Espectro de masas FAB-MS MH^+ 1133 ($\text{C}_{58}\text{H}_{89}\text{N}_2\text{O}_{20}$).

b) 9-O-Metoxima de 11-O-(2-acetoxietiloximetil)eritromi-
cina A

Se disuelven 150 mg del producto del Ejemplo 19

10 (a) en una mezcla de 10 ml de etanol y 1 ml de tampón de
acetato (pH 4,8) y la solución se agita con 30 mg de paladio
al 10 % sobre carbón bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante
1 hora. Se agrega 1 ml de formaldehído acuoso al 37 % y la
15 hidrogenación se prosigue durante hora y media más. El ca-
talizador se separa por filtración y se lava con etanol y
agua. Se separa el disolvente del filtrado a presión reduci-
da y el residuo se diluye hasta unos 10 ml con agua. La so-
lución se lleva a pH 11 con carbonato potásico y se extrae
20 tres veces con 20 ml cada vez de acetato de etilo. Los ex-
tractos reunidos se secan sobre sulfato magnésico anhidro
y se evaporan para dar 70 mg del compuesto del título como
espuma incolora.

$$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) 1730 \text{ cm}^{-1}$$

25 Espectro de masas M^+ 878,5361 ($\text{C}_{43}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_{16}$ requie-
re M 878,5355).

1

EJEMPLO 20

9-O-Metoxima de 11-O-(2-azidoetiloximetil)eritromicina A

5

10

15

20

Se tratan 263 mg de 9-O-metoxima de 11-O-(2-hidroxi-etiloximetil)eritromicina en 12 ml de tetrahidrofurano seco con 248 mg de trifenilfosfina, 0,83 ml de ácido hidrazoico como solución 1,76M en tolueno y 192 mg de azodicarboxilato de di-isopropilo. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 15 minutos y después se diluye con 50 ml de acetato de etilo y se lava dos veces con 20 ml cada vez de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una vez con 20 ml de salmuera. La solución en acetato de etilo se seca con sulfato magnésico anhidro y se evapora para dar una espuma. Por cromatografía del residuo en gel de sílice empleando metanol/cloroformo/solución de amoniaco 0,880 (8:92:0,5) como eluyente, se obtienen 197 mg del compuesto del título como espuma incolora.

$\{\alpha\}_D^{20} -81,7^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ 2100, 1725 cm^{-1}

Espectro de masas M^+ 861,5306 ($\text{C}_{41}\text{H}_{75}\text{N}_5\text{O}_{14}$ requiere M 861,5314).

25

1

EJEMPLO 21

9-O-Metoxima de 11-O-(2-aminoetiloximetil)eritromicina A

5

10

15

20

Se disuelven 197 mg del producto del Ejemplo 20 en una mezcla de 10 ml de etanol y 1 ml de tampón de acetato (pH 4,8) y la solución se agita con 40 mg de paladio al 10 % sobre carbón bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante hora y media. El catalizador se separa por filtración y se lava con etanol y agua. Se separa el disolvente del filtrado a presión reducida y el residuo se diluye hasta unos 10 ml con agua. La solución se lleva a pH 11 con carbonato potásico y se extrae tres veces con 20 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos reunidos se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporan para dar una espuma. Por cromatografía del residuo en gel de sílice, empleando metanol/cloroformo/solución de amoníaco 0,880 (15:85:0,5) como eluyente, se obtienen 85 mg del compuesto del título como espuma incolora.

$\{\alpha\}_D^{20} -74,3^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) 1720 \text{ cm}^{-1}$

Espectro de masas FAB-MS MH^+ 836 ($\text{C}_{41}\text{H}_{78}\text{N}_3\text{O}_{14}$)

25

1

EJEMPLO 22

9-O-Metoxima de 11-O-[2-(4-metoxicarbonil-1-triazolil)etiloximetil]eritromicina A

5

a) 9-O-Metoxima de 11-O-[2-(4-metoxicarbonil-1-triazolil)etiloximetil]-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

10

Se tratan 300 mg de 9-O-metoxima de 11-O-(2-azidoetiloximetil)-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metil-eritromicina A en 6 ml de tolueno seco con 0,08 ml de propiolato de metilo y la mezcla se agita a 55° durante 36 horas. Se evapora la mezcla a sequedad para dejar una espuma blanca. Por cromatografía del residuo en gel de sílice empleando acetato de etilo/hexano 2:1 como eluyente, se obtienen 231 mg del compuesto del título como espuma incolora.

15

$\{\alpha\}_D^{20} -80,3^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ 1730, 1695 cm^{-1}

Espectro de masas FAB-MS MH^+ 1200 ($\text{C}_{60}\text{H}_{90}\text{N}_5\text{O}_{20}$).

20

b) 9-O-Metoxima de 11-O-[2-(4-metoxicarbonil-1-triazolil)etiloximetil]eritromicina A

Se convierten 231 mg del producto del Ejemplo 22 (a) en el compuesto del título siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 19 (b). Así se obtienen 152 mg del compuesto del título como espuma incolora.

25

$\{\alpha\}_D^{20} -77,9^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ 1725 cm^{-1}

1 Espectro de masas M^+ 945,5545 ($C_{45}H_{79}N_5O_{16}$ requiere M 945,5525).

EJEMPLO 23

5 9-O-Metoxima de 11-O-[2-[N-metil-N-(2-diazo-2-etil-oxicarboniletíl)]aminoetiloximetil]eritromicina A

a) 9-O-Metoxima de 11-O-[2-(4-etiloxicarbonil-4H-1-triazolín)etiloximetil]-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metil-eritromicina A

10 Se tratan 300 mg de 9-O-metoxima de 11-O-(2-azidoetil-oximetil)-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A en 5 ml de tolueno seco con 0,25 ml de acrilato de etilo recién destilado y la mezcla se agita a 55° durante 3 días. Se evapora la mezcla a sequedad y el residuo se cromatografía en gel de sílice empleando acetato de etilo/hexano 1:1 como eluyente para dar 233 mg del compuesto del título como espuma incolora.

15

$[\alpha]_D^{20} -77,6^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en $CHCl_3$)

$\nu_{max}(CHCl_3) 1730, 1685 \text{ cm}^{-1}$

20

Espectro de masas FAB-MS MH^+ 1216 ($C_{61}H_{94}N_5O_{20}$).

b) 9-O-Metoxima de 11-O-[2-[N-metil-N-(2-diazo-2-etiloxicarboniletíl)]aminoetiloximetil]eritromicina A

25

Se convierten 233 mg del producto del Ejemplo 23 (a) en el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 19 (b). Así se obtienen 65 mg del compuesto del título como espuma de color amarillo pálido.

1 $\{\alpha\}_D^{20} -68,5^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)
 $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ 2090, 1725, 1675 cm^{-1}

EJEMPLO 24

5 9-O-Metoxima de 11-O-(2-oxoetiloximetil)eritromi-
 cina A

a) 9-O-Metoxima de 11-O-(2-oxoetiloximetil)-2'-O,N-dibencil-
 oxicarbonil-des-N-metileritromicina A

10 Se tratan 120 mg de 9-O-metoxima de 11-O-(2-hidroxie-
 tiloximetil)-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritro-
 micina A en 3 ml de tolueno seco con 0,17 ml de dimetilsul-
 fóxido, 64 mg de hidrocioruro de 1-etil-3-(3-dimetilamino-
 propil)carbodiimida, 26 mg de piridina y 6 mg de ácido
15 trifluoracético. La mezcla se agita a la temperatura ambien-
 te durante 6 horas y después se diluye con 50 ml de acetato
 de etilo y se lava tres veces con 20 ml cada vez de agua.
 La capa de acetato de etilo se seca sobre sulfato magnésico
 anhidro y se evapora para dar un aceite. Por cromatografía
 en gel de sílice empleando acetato de etilo/hexano 4:1 co-
20 mo eluyente se obtienen 85 mg del compuesto del título.

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ 1730, 1690 cm^{-1}

 Espectro de masas FAB-MS (M-H)⁺ 1087 ($\text{C}_{56}\text{H}_{83}\text{N}_2\text{O}_{19}$).

b) 9-O-Metoxima de 11-O-(2-oxoetiloximetil)eritromicina A

25 El producto del Ejemplo 24 (a) se convierte en el
 compuesto del título por un procedimiento análogo al descri-
 to en el Ejemplo 19 (b). Así se obtienen 136 mg del compues-

1 to del título como espuma incolora.

$$\{\alpha\}_D^{20} -82,4^\circ \text{ (1,0 \% en peso/volumen en CHCl}_3\text{)}$$

$$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) 1725 \text{ cm}^{-1}$$

EJEMPLO 25

5 9-O-Metoxima de 11-O-aliloximetil-eritromicina A

Se tratan gota a gota 73 mg del producto del Ejemplo 24 (b) en 5 ml de tetrahidrofurano seco con una solución de metilentrifenilfosforano en tetrahidrofurano seco hasta que persiste el color amarillo. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 minutos y después se apaga con 20 ml de agua y se extrae tres veces con 20 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavan dos veces con 10 ml de agua cada vez, y una vez con 10 ml de salmuera y se secan con sulfato magnésico anhidro. Por evaporación del disolvente se obtiene un aceite que se cromatografía en gel de sílice empleando metanol/cloroformo/amoniaco 0,880 (8:92:0,5) como eluyente para dar 19 mg del compuesto del título.

20 $\{\alpha\}_D^{20} -57,6^\circ \text{ (1,0 \% en peso/volumen en CHCl}_3\text{)}$

$$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) 1720 \text{ cm}^{-1}$$

Espectro de masas M^+ 832,5287 ($C_{42}H_{76}N_2O_{14}$ requiere M 832,5300).

25

1

EJEMPLO 26

9-O-Metoxima de 11-O-(3-metoxicarbonil-1-propiloxi-
metil)eritromicina A

5

a) 9-O-Metoxima de 11-O-(3-metoxicarbonil-1-prop-2-enil-oxi-
metil)-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromi-
cina A

10

Se tratan 150 mg del producto del Ejemplo 24 (a) en
5 ml de tetrahidrofurano seco con 350 mg de carbometoxime-
tilen-trifenilfosforano. La mezcla se agita a la tempera-
tura ambiente durante 1 hora y después se evapora a seque-
dad. Por cromatografía en gel de sílice empleando acetato
de etilo/hexano 7:3 como eluyente se obtienen 136 mg del
compuesto del título como espuma incolora.

15

$\{\alpha\}_D^{20} -88,5^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

Espectro de masas FAB-MS MH^+ 1145 ($\text{C}_{59}\text{H}_{89}\text{N}_2\text{O}_{20}$)

b) 9-O-Metoxima de 11-O-(3-metoxicarbonil-1-propiloximetil)-
eritromicina A

20

Se convierten 114 mg del producto del Ejemplo 26 (a)
en el compuesto del título empleando un procedimiento aná-
logo al descrito en el Ejemplo 19 (b). Así se obtienen 67
mg del compuesto del título como espuma incolora.

$\{\alpha\}_D^{20} -76,6^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) 1725 \text{ cm}^{-1}$

25

Espectro de masas M^+ 892,5517 ($\text{C}_{44}\text{H}_{80}\text{N}_2\text{O}_{16}$ requie-
re M 892,5512).

1

EJEMPLO 27

9-O-Metoxima de 11-O-(2-N,N-dietilaminoetiloximetil)eritromicina A

5

Se disuelven 57 mg del producto del Ejemplo 21 en una mezcla de 5 ml de etanol y 0,5 ml de tampón de acetato (pH 4,8) y se agrega 1 ml de acetaldehído. La solución se agita con 30 mg de paladio al 10 % sobre carbón bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 1,75 horas. El catalizador se separa por filtración y se lava con etanol y agua. Se separa el disolvente del filtrado a presión reducida y el residuo se diluye hasta unos 10 ml con agua. La solución se lleva a pH 11 con carbonato potásico y se extrae tres veces con 20 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos reunidos se secan con sulfato magnésico anhidro y se evaporan para dar 35 mg del compuesto del título como espuma blanca.

10

15

20

$[\alpha]_D^{20} -76,3^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) 1720 \text{ cm}^{-1}$

Espectro de masas M^+ 891,6000 ($\text{C}_{45}\text{H}_{85}\text{N}_3\text{O}_{14}$ requiere M 891,6036).

EJEMPLO 28

9-O-Metoxima de 11-O-(2,3-dihidroxi-propiloximetil)eritromicina A

25

a) 9-O-Metoxima de 11-O-aliloximetil-2'-O,N-dibenciloxycarbonil-des-N-metileritromicina A

Se tratan 452 mg del producto del Ejemplo 24 (a) en

1 25 ml de tetrahidrofurano seco gota a gota con una solu-
ción de metilen-trifenilfosforano en tetrahidrofurano se-
co hasta que persiste el color amarillo. La mezcla se
5 agita a la temperatura ambiente durante 5 minutos, se apa-
ga con 100 ml de agua y después se extrae tres veces con
100 ml de acetato de etilo. Los extractos reunidos se se-
can con sulfato magnésico anhidro y se evaporan para dar
un aceite. Por cromatografía en gel de sílice empleando ace-
tato de etilo/hexano 2:3 como eluyente se obtienen 245 mg
10 del compuesto del título como espuma incolora.

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : (entre otros) 137,17, 116,21

b) 9-O-Metoxima de 11-O-(2,3-dihidroxiopropiloximetil)-2'-O,N-
dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

15 Se tratan 162 mg del producto del Ejemplo 28 (a) en
5 ml de éter dietílico con 45 mg de tetróxido de osmio en
2 ml de piridina. La mezcla se agita a la temperatura am-
biente durante 16 horas y el disolvente se separa a presión
reducida. El residuo pardo se recoge en 5 ml de piridina y
se trata con 3 ml de una solución acuosa de hidrógeno-sulfi-
20 to sódico al 45 % en peso/volumen. La mezcla se agita fuer-
temente durante 2,5 horas y se agregan 3 ml de tetrahidro-
furano hasta que la solución se hace homogénea. Después la
mezcla se diluye con 50 ml de acetato de etilo, se lava dos
25 veces con 20 ml de agua y se seca con sulfato magnésico
anhidro. Por evaporación del disolvente se obtienen 139 mg

1 del compuesto del título como espuma blanca.

$\{\alpha\}_D^{20} -78,9^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ 1740, 1690 cm^{-1}

Espectro de masas FAB-MS MH^+ 1121 ($\text{C}_{57}\text{H}_{89}\text{N}_2\text{O}_{20}$)

5 c) 9-O-Metoxima de 11-O-(2,3-dihidroxi-propiloximetil)eritromicina A

Se convierten 139 mg del producto del Ejemplo 28 (b) en el compuesto del título empleando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 19 (b). Así se obtienen 10 53 mg del compuesto del título como espuma incolora.

$\{\alpha\}_D^{20} -82,8^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ 3440, 1720 cm^{-1}

Espectro de masas M^+ 866,5340 ($\text{C}_{42}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_{16}$ requiere M 866,5355).

15

EJEMPLO 29

9-O-Metoxima de 11-O-carboximetiloximetil-eritromicina A

a) 9-O-Metoxima de 11-O-carboximetiloximetil-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

20

Se tratan 200 mg del producto del Ejemplo 24 (e) en 12 ml de tetrahidrofurano con 17 mg de bicarbonato sódico en 6 ml de agua y la solución se agita con 300 mg de paladio al 5 % sobre carbón mientras se hace borbotear oxígeno durante 2 horas a 50° y durante una hora más a la temperatura ambiente. Se separa el catalizador por filtración y 25

1 se lava con tetrahidrofurano y agua. El filtrado se evapora
a volumen reducido, se diluye con 10 ml de agua y se acidu-
la con ácido cítrico. La solución se extrae tres veces con
20 ml cada vez de acetato de etilo y los extractos reunidos
5 se secan con sulfato magnésico anhidro. Por evaporación
del disolvente se obtienen 168 mg del compuesto del título
como espuma incolora.

$$\{\alpha\}_D^{20} -68,9^\circ \text{ (1,0 \% en peso/volumen en CHCl}_3\text{)}$$

$$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) 1735, 1685 \text{ cm}^{-1}$$

10 Espectro de masas FAB-MS (M-H)⁺ 1103 (C₅₆H₈₃N₂O₂₀).

b) 9-O-Metoxima de 11-O-carboximetiloximetil-eritromicina A

Se disuelven 168 mg del producto del Ejemplo 29 (a)
en una mezcla de 10 ml de etanol y 1 ml de tampón de aceta-
to (pH 4,8) y la solución se agita con 40 mg de paladio al
15 10 % sobre carbón bajo 1 atmósfera de nitrógeno durante 1 ho-
ra. Se agrega 1 ml de solución acuosa de formaldehído al
37 % y se prosigue la hidrogenación durante hora y media
más. El catalizador se separa por filtración y se lava con
etanol y agua. Se separa el disolvente del filtrado a pre-
20 sión reducida y el residuo se recoge por tres veces en 20 ml
de tolueno y cada vez se evapora a sequedad. El residuo se
cromatografía sobre gel de sílice silanizado empleando como
eluyente metanol/tampón de fosfato (pH 7,0) 3:2. Se obtiene
el compuesto del título libre de tampón

25

1 triturando por tres veces con 10 ml de etanol el residuo
de las fracciones de la columna reunidas y evaporadas,
filtrando y evaporando el filtrado. Así se obtienen 78 mg
del compuesto del título como espuma incolora.

5 $\{\alpha\}_D^{20} -64,0^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ 1725, 1600 cm^{-1}

Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitro-
bencílico + acetato sódico) (M-H + 2 Na)⁺ 895 ($\text{C}_{41}\text{H}_{73}\text{N}_2\text{O}_{16}\text{Na}_2$).

EJEMPLO 30

10 9-O-Metoxima de 11-O-(3-benzoiloxipropiloximetil)-
eritromicina A

a) 9-O-Metoxima de 11-O-(3-benzoiloxipropiloximetil)-2'-O,N-
dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

15 Se tratan 3,19 g de 9-O-metoxima de 2'-O,N-dibencil-
oxicarbonil-des-N-metileritromicina en 24 ml de dimetilfor-
mamida seca con 1,8 ml de 2,6-lutidina y 2,15 g de cloruro
de 3-benzoiloxipropiloximetilo. La mezcla se agita a la tem-
peratura ambiente durante 16 horas, se diluye con 100 ml de
20 acetato de etilo, se lava tres veces con 50 ml cada vez de
agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Por evapora-
ción del disolvente se obtiene un aceite que se cromatografía
en gel de sílice empleando acetato de etilo/diclorometano
2:3 como eluyente para dar 3,17 g del compuesto del título
como espuma incolora.

25 $\{\alpha\}_D^{20} -90,6^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

1

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1718 (ancho)

Espectro de masas FAB-MS matriz y alcohol 3-nitroben-
cílico + acetato sódico) MNa^+ 1231 ($\text{C}_{64}\text{H}_{92}\text{N}_2\text{O}_{20}\text{Na}$).

5

b) 9-O-Metoxima de 11-O-(3-benzoiloxipropiloximetil)eri-
tromicina A

Se convierten 250 mg del producto del Ejemplo 30 (a)
en el compuesto del título siguiendo un procedimiento análogo
al descrito en el Ejemplo 19 (b). Así se obtienen 143 mg del
compuesto del título como espuma incolora.

10

$\{\alpha\}_D^{20} -75,5^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1710 cm^{-1}

Espectro de masas M^+ 954,5621 ($\text{C}_{49}\text{H}_{82}\text{N}_2\text{O}_{16}$ requie-
re M 954,5664).

15

EJEMPLO 31

9-O-Metoxima de 11-O-(3-hidroxi-propiloximetil)eritro-
micina A

a) 9-O-Metoxima de 11-O-(3-hidroxi-propiloximetil)-2'-O,N-
dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

20

Se tratan 2,83 g del producto del Ejemplo 30 (a)
en 75 ml de metanol con 164 mg de carbonato potásico y la
mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas.
La mezcla se acidula con una solución acuosa de ácido cítri-
co, se diluye con 100 ml de tolueno y se evapora a volumen
reducido. El residuo se diluye a 100 ml con tolueno, se la-
va tres veces con 50 ml de agua y después con 50 ml de sal-

25

1 muera, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora para dar un aceite. Por cromatografía en gel de sílice
empleando acetato de etilo/diclorometano 3:2 como eluyente
se obtienen 1,55 g del compuesto del título como espuma
5 incolora.

$\{\alpha\}_D^{20} -90,3^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ 1735, 1685 cm^{-1}

Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitro-
bencílico + acetato sódico) MNa^+ 1127 ($\text{C}_{57}\text{H}_{88}\text{N}_2\text{O}_{19}\text{Na}$).

10 b) 9-O-Metoxima de 11-O-(3-hidroxi-propiloximetil)eritromicina A

Se convierten 250 mg del producto del Ejemplo 31 (a)
en el compuesto del título siguiendo un procedimiento análogo
al descrito en el Ejemplo 19 (b). Así se obtienen 180 mg
15 del compuesto del título como espuma incolora.

$\{\alpha\}_D^{20} -84,4^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ 3500, 1720 cm^{-1}

Espectro de masas M^+ 850,5365 ($\text{C}_{42}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_{15}$ requiere M 850,5401).

20

1

EJEMPLO 32

9-O-Metoxima de 11-O-(3-dimetilaminopropiloximetil)-
eritromicina A

5

a) 9-O-Metoxima de 11-O-(3-azidopropiloximetil)-2'-O,N-di-
benciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

10

Se tratan 600 mg del producto del Ejemplo 31 (a) en
30 ml de tetrahidrofurano seco con 624 mg de trifenilfos-
fina, 2,0 ml de una solución 1,76M de ácido hidrazoico en
tolueno y 480 mg de azodicarboxilato de diisopropilo. La
mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 15 minu-
tos, se diluye con 150 ml de acetato de etilo y se lava con
50 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico
y 50 ml de salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfa-
to magnésico anhidro y se evapora para dar una espuma. Por
cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente éter
dietílico/hexano 1:1 seguida de acetato de etilo/hexano 2:1,
se obtienen 552 mg del compuesto del título como espuma in-
colora.

15

20

$[\alpha]_D^{20} -92,1^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ 2100, 1730, 1690 cm^{-1}

Espectro de masas FAB-MS(matriz de alcohol 3-nitroben-
cílico + acetato sódico) MNa^+ 1152 ($\text{C}_{57}\text{H}_{87}\text{N}_5\text{O}_{18}\text{Na}$).

25

1 b) 9-O-Metoxima de 11-O-(3-dimetilaminopropiloximetil)eritromicina A

5 Se disuelven 552 mg del producto del Ejemplo 32 (a) en una mezcla de 26 ml de etanol y 2,6 ml de tampón de acetato (pH 4,8) y la solución se agita con 132 mg de paladio al 10 % sobre carbón bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. Se agregan 2 ml de solución acuosa de formaldehído al 37 % y se prosigue la hidrogenación durante hora y media más. Se separa el catalizador por filtración y se lava con etanol y agua. Se separa el disolvente del filtrado a presión reducida y el residuo se diluye con 10 ml de tampón de acetato y se lava tres veces con 10 ml cada vez de acetato de etilo. Las aguas de lavado reunidas se desechan. La capa acuosa se lleva a pH 11 con carbonato potásico y se extrae tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Los extractos reunidos se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporan para dar 259 mg del compuesto del título como espuma incolora.

20 $[\alpha]_D^{20} -77,0^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) 1725 \text{ cm}^{-1}$

Espectro de masas M^+ 877,5853 ($\text{C}_{44}\text{H}_{83}\text{N}_3\text{O}_{14}$ requiere M 877,5875).

25

1

EJEMPLO 33

9-O-Metoxima de 11-O-(3-acetoxipropiloximetil)eritromicina A

5

a) 9-O-Metoxima de 11-O-(3-acetoxipropiloximetil)-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-3-N-metileritromicina A

10

Se tratan 500 mg del producto del Ejemplo 31 (a) en 5 ml de piridina seca con 0,5 ml de anhídrido acético y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluye con 20 ml de agua y se extrae tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Los extractos reunidos se secan con sulfato magnésico anhidro y se evaporan para dar un aceite. Por cromatografía en gel de sílice empleando acetato de etilo/diclorometano 2:3 como eluyente se obtienen 390 mg del compuesto del título como espuma incolora.

15

$[\alpha]_D^{20} -85,1^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) 1730, 1690 \text{ cm}^{-1}$

Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitro-bencílico + acetato sódico) MNa^+ 1169. ($\text{C}_{59}\text{H}_{90}\text{N}_2\text{O}_{20}\text{Na}$).

20

b) 9-O-Metoxima de 11-O-(3-acetoxipropiloximetil)eritromicina A

25

Se convierten 378 mg del producto del Ejemplo 33 (a) en el compuesto del título siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 19 (b). Así se obtienen 265 mg del compuesto del título como espuma incolora.

1 $[\alpha]_D^{20} -82,4^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)
 $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) 1725 \text{ cm}^{-1}$
Espectro de masas M^+ 892,5480 ($\text{C}_{44}\text{H}_{80}\text{N}_2\text{O}_{16}$ requie-
re M 892,5507).

5

EJEMPLO 34

9-O-Metoxima de 11-O-[2-(piperidin-1-il)etiloximetil]
eritromicina A

a) 9-O-Metoxima de 11-O-(2-bromoetiloximetil)-2'-O,N-diben-
ciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

10

Se tratan 700 mg de 9-O-metoxima de 2'-O,N-dibencil-
oxicarbonil-des-N-metileritromicina A en 6 ml de dimetilfor-
mamida seca con 0,8 ml de 2,6-lutidina y 0,875 ml de cloru-
ro de 2-bromoetiloximetilo. La mezcla se agita a la tempe-
ratura ambiente durante 6 horas, se diluye con 50 ml de
15 acetato de etilo y se lava tres veces con 20 ml de agua. La
solución se seca con sulfato magnésico anhidro y se evapora
para dar un aceite. Por cromatografía en gel de sílice em-
pleando como eluyente acetato de etilo/diclorometano 1:4
y después 3:7, se obtienen 565 mg del compuesto del título
20 como espuma incolora.

20

$[\alpha]_D^{20} -82,4^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) 1735, 1695 \text{ cm}^{-1}$

Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitro-
bencílico + acetato sódico) MNa^+ 1175 ($\text{C}_{56}\text{H}_{85}\text{BrN}_2\text{O}_{18}\text{Na}$)
25

1 b) 9-O-Metoxima de 11-O-(2-piperidin-1-il)etiloximetil-2'-
O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

Se tratan 300 mg del producto del Ejemplo 34 (a)
en 5 ml de dimetilformamida seca con 200 mg de piperidina
5 y la mezcla se agita a 65° durante 5 horas. La mezcla se
diluye con 50 ml de agua y se extrae tres veces con 50 ml
de acetato de etilo. Los extractos reunidos se secan con
sulfato magnésico anhidro y se evaporan para dar una espu-
ma. Por cromatografía en gel de sílice empleando como elu-
yente metanol/cloroformo/aminoaco 0,880 (7:93:0,5) se obtie-
10 nen 228 mg del compuesto del título como espuma incolora.

$$[\alpha]_D^{20} -82,1^\circ \text{ (c = 1,0 \% en peso/volumen en CHCl}_3\text{)}$$

$$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) 1735, 1690 \text{ cm}^{-1}$$

Espectro de masas FAB-MS (alcohol 3-nitrobencílico +
15 acetato sódico) MNa^+ 1180 ($\text{C}_{61}\text{H}_{95}\text{N}_3\text{O}_{18}\text{Na}$)

c) 9-O-Metoxima de 11-O-(2-piperidin-1-il)etiloximetil-eri-
tromicina A

Se convierten 214 mg del producto del Ejemplo 34 (b).
en el compuesto del título siguiendo un procedimiento análo-
20 go al descrito en el Ejemplo 19 (b). Así se obtienen 121 mg
del compuesto del título como espuma incolora.

$$[\alpha]_D^{20} -72,0^\circ \text{ (1,0 \% en peso/volumen en CHCl}_3\text{)}$$

$$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) 1725 \text{ cm}^{-1}$$

Espectro de masas FAB-MS MH^+ 904 ($\text{C}_{46}\text{H}_{86}\text{N}_3\text{O}_{14}$)
25

EJEMPLO 35

1 9-O-Metoxima de 11-O-[(2-N-metil-2,N-etilamino)etoxime-
til]eritromicina A

a) 9-O-Metoxima de 11-O-(2-N-etilaminoetiloximetil)-2'-O,N-
dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

5 Se disuelven 250 mg del producto del Ejemplo 34 (a) en
2 ml de etilamina y la solución se introduce en un tubo her-
méticamente cerrado. La mezcla se calienta a 65°C durante 4
horas y después se diluye con 20 ml de agua y se extrae tres
veces con 50 ml de acetato de etilo. Los extractos reunidos
se secan con sulfato magnésico anhidro y se evaporan para
dar una espuma. Por cromatografía en gel de sílice empleando
10 como eluyente metanol/cloroformo/solución de amoniaco 0,880
(8:92:0,5) se obtienen 175 mg del compuesto del título como
espuma incolora.

$\{\alpha\}_D^{20} -85,3^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

ν_{max} (CHCl_3) 3450, 1735, 1660 (ancho) cm^{-1}

Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitroben-
cílico + acetato sódico) MNa^+ 1140 ($\text{C}_{58}\text{H}_{91}\text{N}_3\text{O}_{18}\text{Na}$).

15 b) 9-O-Metoxima de 11-O-[(2-N-metil-2-N-etil-amino)etiloxi-
metil]eritromicina A

Se convierten 149 mg del producto del Ejemplo 35 (a) en
el compuesto del título por un procedimiento análogo al des-
crito en el Ejemplo 19(b). Se obtienen 106 mg del compuesto
del título como espuma incolora.

$\{\alpha\}_D^{20} -73,6^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

20 ν_{max} (CHCl_3) 1720 cm^{-1}

Espectro de masas FAB-MS MH^+ 878 ($\text{C}_{44}\text{H}_{84}\text{N}_3\text{O}_{14}$).

EJEMPLO 36

9-O-Metoxima de 11-O-(2-feniloxietiloximetil)eritromicina A

a) 9-O-Metoxima de 11-O-(2-feniloxietiloximetil)-2'-O,N-di-
benciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

25 Se tratan 300 mg de 9-O-metoxima de 2'-O,N-dibenciloxi-
carbonil-des-N-m e t i l e r i t r o m i c i n a A en 3 ml de dimetil-

1 formamida seca con 0,571 ml de 2,6-lutidina y 0,588 ml de
cloruro de 2-feniloxietilóximetilo. La mezcla se agita a
la temperatura ambiente durante 6 horas, se diluye con
100 ml de acetato de etilo y se lava tres veces con 20 ml
5 de agua. La fracción de acetato de etilo se seca con sul-
fato magnésico anhidro y se evapora para dar una espuma.
Por cromatografía en gel de sílice empleando acetato de
etilo/diclorometano 2:3, seguido de cromatografía en gel
de sílice empleando acetato de etilo/hexano 1:1 como elu-
10 yentes, se obtienen 128 mg del compuesto del título como
espuma incolora.

$\{\alpha\}_D^{20} -83,2^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) 1740, 1688 \text{ cm}^{-1}$

15 Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitro-
bencílico + acetato sódico) $\text{MNa}^+ 1189$ ($\text{C}_{62}\text{H}_{90}\text{N}_2\text{O}_{19}\text{Na}$)

b) 9-O-Metoxima de 11-O-(2-feniloxietiloximetil)eritromi-
cina A

20 Se convierten 116 mg del producto del Ejemplo 36 (a)
en el compuesto del título por un procedimiento análogo al
descrito en el Ejemplo 19 (b). Se obtienen 83 mg del com-
puesto del título como espuma incolora.

$\{\alpha\}_D^{20} -73,2^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) 1725 \text{ cm}^{-1}$

25 Espectro de masas FAB-MS $\text{MH}^+ 913$ ($\text{C}_{47}\text{H}_{81}\text{N}_2\text{O}_{15}$)

1

EJEMPLO 37

9-O-Metoxima de 11-O-(2-N,N-dimetilaminoetiloximetil)eritromicina A

5

a) 9-O-Metoxima de 11-O-(2-N,N-dimetilaminoetiloximetil)-
2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

10

Se tratan 256 mg del producto del Ejemplo 34 (a) en 10 ml de dimetilformamida seca con un exceso de dimetilamina gaseosa durante 10 minutos a la temperatura ambiente y durante 2 horas a 60°. La mezcla se diluye con 50 ml de agua, se lleva a pH 11 con carbonato potásico sólido y se extrae tres veces con 100 ml de acetato de etilo. Los extractos reunidos se secan con sulfato magnésico anhidro y se evaporan para dar una espuma. Por cromatografía en gel de sílice empleando metanol/cloroformo/amoniaco 0,880
15 (8:92:0,5) como eluyente se obtienen 176 mg del compuesto del título como espuma incolora.

15

$[\alpha]_D^{20} -81,2^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ 1735 (ancho), 1685 cm^{-1}

20

Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitrobenzílico + acetato sódico) MNa^+ 1140 ($\text{C}_{58}\text{H}_{91}\text{N}_3\text{O}_{18}\text{Na}$)

b) 9-O-Metoxima de 11-O-(2-N,N-dimetilaminoetiloximetil)-eritromicina A

25

Se disuelven 160 mg del producto del Ejemplo 37 (a) en una mezcla de 7 ml de etanol y 0,7 ml de tampón de acetato (pH 4,8) y la solución se agita con 40 mg de paladio

1 al 10 % sobre carbón bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante
1 hora. Se agrega 1 ml de solución acuosa de formaldehído
al 37 % y se prosigue la hidrogenación durante hora y
5 media más. El catalizador se separa por filtración y se
lava con etanol y agua. Se evapora el filtrado a volumen
reducido y el residuo se recoge en 5 ml de tampón de acetato
(pH 4,8) y se lava tres veces con 5 ml cada vez de acetato
de etilo. Las aguas de lavado de acetato de etilo se
10 desechan y la solución acuosa se lleva a pH 11 con carbonato
potásico y después se extrae tres veces con 20 ml cada
vez de acetato de etilo. Los extractos reunidos se secan
con sulfato magnésico anhidro y después se evaporan para
15 dar 110 mg del compuesto del título como espuma incolora.
Por recristalización del producto en acetato de etilo/he-
xano se obtiene el compuesto del título como sólido cris-
talino.

$\{\alpha\}_D^{20} -69,5^\circ$ (1,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ 3500 (ancho), 1732 cm^{-1} .

p.f. 216-218°C

20

Análisis para $\text{C}_{43}\text{H}_{81}\text{N}_3\text{O}_{14}$:

Encontrado: C, 60,00; H, 9,55; N, 4,52 %

Calculado : C, 59,77; H, 9,45; N, 4,86 %

Espectro de masas FAB-MS MH^+ 864 ($\text{C}_{43}\text{H}_{82}\text{N}_3\text{O}_{14}$)

25

1

EJEMPLO 38

9-Oxima de 11-O-(N-metil-N-acetilaminometil)eritromicina A

5

a) 9-Benciloxicarboniloxima de 11-O-(N-metil-N-acetilaminometil)-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

10

Se disuelven 1,14 g (1,0 mmoles) del producto de la Preparación 2 y 0,59 ml (5,0 mmoles) de 2,6-lutidina en 10 ml de dimetilformamida seca y se agregan 350 μ l (unos 3,0 mmoles) de cloruro de N-metil-N-acetilaminometilo. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 90 minutos, se separa el disolvente a vacío y el residuo se reparte en acetato de etilo y solución de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lava con salmuera y se seca con sulfato magnésico. Por separación del disolvente se obtienen 1,3 g de producto crudo que se cromatografía en gel de sílice (25 g, acetato de etilo al 60-70 % en hexano como eluyente) para dar 530 mg (43 %) del compuesto del título como espuma incolora.

15

20

$$\{\alpha\}_D^{20} -79,3^\circ \text{ (1 \% en peso/volumen, CHCl}_3\text{)}$$

$$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) 3450, 1740, 1690, 1650, 690 \text{ cm}^{-1}$$

b) 9-Oxima de 11-O-(N-metil-N-acetilaminometil)eritromicina A

25

Se disuelven 530 mg (0,43 mmoles) del producto del Ejemplo 38 (a) en una mezcla de 20 ml de etanol y 2 ml de

1 tampón de acetato (pH 4,8) y la solución se agita con 100
mg de paladio al 10 % sobre carbón bajo 1 atmósfera de hi-
drógeno durante 45 minutos. Se agregan 2 ml de formaldehído
y la hidrogenación se prosigue durante 2 horas más. Se se-
5 para el catalizador por filtración y se lava con etanol. El
disolvente se separa a vacío y el residuo se disuelve en
una solución acuosa de carbonato potásico y se extrae tres
veces con 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se
lava con salmuera, se separa y se seca sobre sulfato mag-
10 nésico. Por separación del disolvente se obtienen 320 mg
(89 %) del compuesto del título como espuma incolora.

$$\{\alpha\}_D^{20} - 70,2^\circ \text{ (1 \% en peso/volumen, CHCl}_3\text{)}$$

$$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) \text{ 3400, 1725, 1640 cm}^{-1}$$

$$M^+ \text{ 833,5242 (C}_{41}\text{H}_{75}\text{N}_3\text{O}_{14} \text{ requiere M 833,5252).}$$

15

EJEMPLO 39

9-Oxima de 11-O-(N-metoxicarbonil-N-metilaminometil)
eritromicina A

a) 9-Benciloxicarboniloxima de 11-O-(N-metoxicarbonil-N-me-
tilaminometil)-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metil-
20 eritromicina A

Se disuelven 2,28 g (2,0 mmoles) del producto de
la Preparación 2 y 1,18 ml (10 mmoles) de 2,6-lutidina en
20 ml de dimetilformamida seca y se agregan 824 mg (6,0
mmoles) de cloruro de N-metil-N-metoxicarbonilaminometilo.
25 La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 ho-

1 ras, se separa el disolvente a vacío y el residuo se re-
parte en acetato de etilo y solución de bicarbonato só-
dico. La capa orgánica se lava con salmuera y se seca con
sulfato magnésico. Por separación del disolvente se obtie-
5 ne el producto crudo que se cromatografía en gel de sílice
empleando acetato de etilo al 70 % en hexano como eluyen-
te para dar 1,03 g (42 %) del compuesto del título.

$$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) \quad 3500, 1700, 690 \text{ cm}^{-1}$$
$$\{\alpha\}_D^{20} \quad -67,6^\circ \quad (1 \text{ \% en peso/volumen, CHCl}_3)$$

10 b) 9-Oxima de 11-O-(N-metoxicarbonil-N-metilaminometil)eri-
tromicina A

Se disuelven 1,03 g (0,83 mmoles) del producto del
Ejemplo 39 (a) en 20 ml de etanol y 2 ml de tampón de aceta-
to (pH 4,8) y la solución se agita con 250 mg de paladio al
15 10 % sobre carbón bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 30
minutos. Se agregan 2 ml de formaldehído y se prosigue la
hidrogenación durante 2 horas más. El catalizador se sepa-
ra por filtración y se lava con etanol. El disolvente se
separa a vacío y el residuo se disuelve en una solución
20 acuosa de carbonato potásico y se extrae tres veces con 50
ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmue-
ra, se separa y se seca con sulfato magnésico. Por separa-
ción del disolvente se obtiene el producto crudo que se pu-
rifica por cromatografía en columna de sílice (metanol al
25 10 % en diclorometano con un 1 % de amoniaco concentrado)

1 para dar 240 mg (29 %) del compuesto del título como espuma incolora.

$\{\alpha\}_D^{20} -60,7^\circ$ (1 % en peso/volumen, CHCl_3)

$\nu_{\text{max}} 3450, 1700 \text{ cm}^{-1}$

5 Espectro de masas M^+ 849,5206 ($\text{C}_{41}\text{H}_{75}\text{N}_3\text{O}_{15}$ requiere M 849,5202).

Análisis para $\text{C}_{41}\text{H}_{75}\text{N}_3\text{O}_{15}$:

Encontrado: C, 58,03; H, 9,08; N, 4,68 %

Calculado : C, 57,95; H, 8,83; N, 4,95 %

10

EJEMPLO 40

9-Oxima de 11-O-(N-etoxicarbonil-N-metilaminometil) eritromicina A

a) 9-Benciloxicarboniloxima de 11-O-(N-etoxicarbonil-N-metilaminometil)-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

15

20

Se disuelven 568 mg (0,5 mmoles) del producto de la Preparación 2 y 292 μl (2,5 mmoles) de 2,6-lutidina en 5 ml de dimetilformamida seca y se agregan 228 mg (1,5 mmoles) de cloruro de N-metoxicarbonil-N-metilaminometilo. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas, se separa el disolvente a vacío y el residuo se reparte en acetato de etilo y solución de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lava con salmuera y se seca con sulfato magnésico. Por separación del disolvente se obtiene el producto crudo.

25

1 b) 9-Oxima de 11-O-(N-etoxicarbonil-N-metilaminometil)
eritromicina A

5 Se disuelve el producto crudo del Ejemplo 40 (a)
en una mezcla de 20 ml de etanol y 2 ml de tampón de ace-
tato (pH 4,8) y la solución se agita con 200 mg de pala-
dio al 10 % sobre carbón bajo 1 atmósfera de hidrógeno
durante 30 minutos. Se agregan 2 ml de formaldehído y se
prosigue la hidrogenación durante una hora más. El cataliza-
dor se separa por filtración y se lava con etanol. El di-
10 solvente se separa a vacío y el residuo se disuelve en una
solución acuosa de carbonato potásico y se extrae tres ve-
ces con 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se la-
va con salmuera, se separa y se seca con sulfato magnésico.
15 Por separación del disolvente se obtiene el producto crudo
en forma de aceite que se purifica por cromatografía en co-
lumna sobre sílice silanizada empleando metanol al 50 % en
tampón de fosfato a pH 7 como eluyente, para dar 71 mg
(16 %) del compuesto del título.

20 $\{\alpha\}_D^{20} -65,1^\circ$ (1 % en peso/volumen, CHCl_3)

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ 3400, 1720, 1690 cm^{-1}

Espectro de masas M^+ 863,5351 ($\text{C}_{42}\text{H}_{77}\text{N}_3\text{O}_{15}$ requie-
te M 863,5358).

1

EJEMPLO 41

9-Oxima de 11-O-(N-fenilsulfonil-N-metilaminometil)
eritromicina A

5

a) 9-Benciloxicarboniloxima de 11-O-(N-fenilsulfonil-N-
metilaminometil)-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metil
eritromicina A

10

Se disuelven 568 mg (0,5 mmoles) del producto de
la Preparación 2 y 292 μ l (2,5 mmoles) de 2,6-lutidina en
5 ml de dimetilformamida seca y se agregan 329 mg (1,5 mmo-
les) de cloruro de N-metil-N-fenilsulfonilaminometilo. La
mezcla se agita a la temperatura ambiente durante la noche,
se separa el disolvente a vacío y el residuo se reparte en
acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con sal-
muera y se seca con sulfato magnésico. Por separación del
disolvente se obtiene el producto crudo que se cromatogra-
fia en gel de sílice empleando como eluyente metanol al 2-
3 % en diclorometano para dar 183 mg (28 %) del compuesto
del título.

15

20

$$\{\alpha\}_D^{20} -71,7^\circ \text{ (1 \% en peso/volumen, CHCl}_3\text{)}$$

$$v_{\max}(\text{CHCl}_3) 3500, 1740, 1690, 1340, 1160, 690 \text{ cm}^{-1}$$

b) 9-Oxima de 11-O-(N-fenilsulfonil-N-metilaminometil)eri-
tromicina A

25

Se disuelven 179 mg (0,14 mmoles) del producto del
Ejemplo 41 (a) en una mezcla de 20 ml de etanol y 2 ml de
tampón de acetato (pH 4,8) y la solución se agita con 60 mg

1 de paladio al 10 % sobre carbón bajo 1 atmósfera de hidróge-
no durante 45 minutos. Se agregan 2 ml de formaldehido y
se prosigue la hidrogenación durante 2 horas más. El cata-
lizador se separa por filtración y se lava con etanol. El
5 disolvente se separa a vacío y el residuo se disuelve en
solución acuosa de carbonato potásico y se extrae con ace-
tato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se
separa y se seca sobre sulfato magnésico. Por separación del
10 disolvente se obtienen 90 mg (69 %) del compuesto del tí-
tulo.

$\{\alpha\}_D^{20} -68,1^\circ$ (1 % en peso/volumen, CHCl_3)

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ 3500, 1720, 1340, 1160 cm^{-1}

EJEMPLO 42

15 9-Oxima de 11-O-(N-metanosulfonil-N-metilaminometil)
eritromicina A

a) 9-Benciloxicarboniloxima de 11-O-(N-metanosulfonil-N-me-
tilaminometil)-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileri-
tromicina A

20 Se disuelven 1,14 g (1,0 mmoles) del producto de la
Preparación 2 y 590 μl (5,0 mmoles) de 2,6-lutidina en 10 ml
de dimetilformamida y 0,50 g (3,0 mmoles) de cloruro de N-
metil-N-metilsulfonilaminometilo. La mezcla se agita a la
temperatura ambiente durante 3 horas, se separa el disolven-
25 te a vacío y el residuo se reparte en acetato de etilo y
agua. La capa orgánica se lava con salmuera y se seca sobre

1 sulfato magnésico. Por separación del disolvente se obtie-
nen 1,5 g del producto crudo que se cromatografía en 50 g
de gel de sílice empleando metanol al 3 % en diclorometano
como eluyente para dar 790 mg (63 %) del compuesto del
5 título.

$\{\alpha\}_D^{20} -88,0^\circ$ (1 % en peso/volumen, CHCl_3)

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ 3500, 1740, 1690, 1330, 1165, 690 cm^{-1}

Espectro de masas (matriz de alcohol 3-nitrobencí-
lico + acetato sódico) MNa^+ 1280 ($\text{C}_{63}\text{H}_{91}\text{N}_3\text{O}_{21}\text{Na}$).

10 b) 9-Oxima de 11-O-(N-metanosulfonil-N-metilaminometil)eri-
tromicina A

Se disuelven 790 mg (0,63 mmoles) del producto del
Ejemplo 42 (a) en una mezcla de 50 ml de etanol y 5 ml de
tampón de acetato (pH 4,8) y la solución se agita con 200
15 mg de paladio al 10 % sobre carbón bajo 1 atmósfera de hi-
drógeno durante 45 minutos. Se agregan 5 ml de formaldehi-
do y se prosigue la hidrogenación durante 2 horas más. Se
separa el catalizador por filtración y se lava con etanol.
El disolvente se separa a vacío y el residuo se disuelve en
20 una solución acuosa de carbonato potásico y se extrae tres
veces con 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se
lava con salmuera, se separa y se seca sobre sulfato magné-
sico. Por separación del disolvente se obtiene el producto
crudo que se purifica por cromatografía en columna (30 g de
25 gel de sílice, metanol al 7 % en diclorometano con un 1 %

1 de amoniaco concentrado) para dar 330 mg (60 %) del compuesto del título.

$\{\alpha\}_D^{20} -82,9^\circ$ (1 % en peso/volumen, CHCl_3)

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ 3530, 1720, 1330, 1150 cm^{-1}

5 Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitrobencílico + acetato sódico) MNa^+ 892 ($\text{C}_{40}\text{H}_{75}\text{N}_3\text{O}_{15}\text{SNa}$)

EJEMPLO 43

9-Oxima de 11-O-(2-metanosulfoniloxietoximetil)eritromicina A

10 a) 9-Acetoxima de 11-O-(2-metanosulfoniloxietoximetil)-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

Se tratan 200 mg del producto del Ejemplo 13 (a) en 3 ml de piridina seca con 0,02 ml de cloruro de metanosulfonilo a 0-5° y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se evapora la piridina y el residuo se reparte en acetato de etilo y agua. La solución orgánica se lava con una solución acuosa de ácido cítrico, una solución acuosa de bicarbonato sódico y finalmente salmuera. Después de secar sobre sulfato magnésico anhidro, se evapora el disolvente. Por cromatografía del residuo en gel de sílice empleando acetato de etilo/hexano como eluyente se obtienen 110 mg del producto del título como espuma incolora.

25 $\{\alpha\}_D^{20} -100,2^\circ$ (c = 1,0 % en CHCl_3)

1

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1740 y 1690 cm^{-1}

b) 9-Oxima de 11-O-(2-metanosulfoniloxietoximetil)-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metil-eritromicina A

5

Se tratan 130 mg del producto del Ejemplo 43 (a) en 5 ml de metanol con 1,2 equivalentes de carbonato potásico y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante media hora. Se evapora el metanol y el residuo se recoge en acetato de etilo. La solución orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Por evaporación del disolvente y cromatografía del residuo sobre gel de sílice empleando acetato de etilo/hexano como eluyente se obtienen 90 mg del producto del título como espuma incolora.

10

15

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1735 y 1690 cm^{-1}

RMN ^{13}C δ : 175,9 (C-1), 167,8 (oxima C-9), 98,5

(OCH_2O), 69,33 y 67,07 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$) (entre otros).

c) 9-Oxima de 11-O-(2-metanosulfoniloxietoximetil)eritromicina A

20

Se convierten 80 mg del producto del Ejemplo 43 (b) en el compuesto del título por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 8 (b). Se obtienen 45 mg del compuesto del título como espuma incolora.

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1720 cm^{-1}

25

1

EJEMPLO 44

9-Oxima de 11-O-(2-ftalimidoetoximetil)eritromicina A

5

a) 9-Benciloxicarboniloxima de 11-O-(2-ftalimidoetoximetil)-
2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metil-eritromicina A

10

Se trata 1 g del producto de la Preparación 2 en 5 ml de dimetilformamida seca con 1,2 ml de 2,6-lutidina y 1,4 g de cloruro de 2-ftalimidoetoximetilo y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vierte en un exceso de acetato de etilo y la solución orgánica se lava sucesivamente con agua, una solución acuosa de ácido cítrico al 20 %, una solución acuosa de bicarbonato sódico y finalmente salmuera. Después de secar sobre sulfato magnésico anhidro, se evapora el disolvente. Por cromatografía del residuo en gel de sílice empleando acetato de etilo/hexano 1:1 como eluyente, se obtienen 500 mg del producto del título como espuma incolora.

15

$$[\alpha]_D^{20} -87,0^\circ \text{ (c = 1,0 \% en CHCl}_3\text{)}$$

20

$$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) \text{ 3450 y 1715 cm}^{-1}$$

Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitro-bencílico + acetato sódico) MNa^+ 1346 ($\text{C}_{71}\text{H}_{93}\text{N}_3\text{O}_{21}\text{Na}$)

b) 9-Oxima de 11-O-(2-ftalimidoetoximetil)eritromicina A

25

Se convierten 240 mg del producto del Ejemplo 44 (a) en el compuesto del título por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 8 (b). Se aislan 115 mg del compuesto

1 del título como espuma incolora.

$$\{\alpha\}_D^{20} -59,9^\circ \text{ (c = 1,0 \% en CHCl}_3\text{)}$$

$$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) \text{ 3450 y 1710 cm}^{-1}$$

5 Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitro-
bencílico + acetato sódico) MNa^+ 838 ($\text{C}_{48}\text{H}_{77}\text{N}_3\text{O}_{15}\text{Na}$).

EJEMPLO 45

9-Oxima de 11-O-(3-benzoiloxipropiloximetil)eritromicina A

10 a) 9-Benciloxicarboniloxima de 11-O-(3-benzoiloxipropiloximetil)-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

15 Se tratan 2,27 g de 9-benciloxicarboniloxima de 2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A en 12 ml de DMF seca con 2,32 ml de 2,6-lutidina y 2,8 ml de cloruro de 3-benzoiloxipropiloximetilo y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se diluye con 200 ml de acetato de etilo y la solución orgánica se
20 lava sucesivamente con agua, solución de ácido cítrico, solución acuosa de bicarbonato sódico y finalmente salmuera. Después de secar sobre sulfato magnésico anhidro se evapora el disolvente. Por cromatografía del residuo en gel de sílice empleando como eluyente acetato de etilo/hexano 1:1 se obtienen 2 g del producto del título como espuma incolora.

25 $\{\alpha\}_D^{20} -68,7^\circ \text{ (c = 2,39 \% en CHCl}_3\text{)}$

$$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) \text{ 1730 (ancho)}$$

1 Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitro-
bencílico + acetato sódico) MNa^+ 1351 ($C_{71}H_{96}N_2O_{22}Na$)
b) 9-Oxima de 11-O-(3-benzoiloxipropiloximetil)eritromi-
cina A

5 Se agitan 550 mg del producto del Ejemplo 45 (a)
en 30 ml de etanol conteniendo 3 ml de tampón de acetato
(pH 4,8) con 250 mg de paladio al 10 % sobre carbón bajo 1
atmósfera de hidrógeno durante media hora. Se agregan 3 ml
de formaldehído al 37 % y se prosigue la hidrogenación du-
10 rante hora y media más. El catalizador se separa por filtra-
ción y la torta del filtro se lava con etanol. Por evapora-
ción se obtiene un aceite. El residuo se recoge en 20 ml de
agua y la solución se lleva a pH 11 con carbonato potásico.
La solución acuosa se extrae dos veces con 100 ml de aceta-
15 to de etilo y los extractos se lavan con agua. Después de
secar sobre sulfato magnésico anhidro, se evapora el di-
solvente para dar una espuma incolora. Por cromatografía
en gel de sílice empleando diclorometano/metanol/amoniaco
93:7:1 como eluyente se obtienen 350 mg del producto del
20 título como espuma incolora.

ν_{max} ($CHCl_3$) 1720 cm^{-1}

Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitro-
bencílico + acetato sódico) MNa^+ 963 ($C_{48}H_{80}N_2O_{16}Na$)

25

1

EJEMPLO 46

9-Oxima de 11-O-(2-bromoetoximetil)eritromicina A
a) 9-Benciloxycarboniloxima de 11-O-(2-bromoetoximetil)-
2'-O,N-dibenciloxycarbonil-des-N-metileritromicina A

5

Se tratan 1,136 g de 9-benciloxycarboniloxima de
2'-O,N-dibenciloxycarbonil-des-N-metileritromicina A en
6 ml de dimetilformamida seca con 1,16 ml de 2,6-lutidina
y 1,04 g de cloruro de 2-cloroetoximetilo y la mezcla se
agita a la temperatura ambiente durante 4 horas. La solu-
ción se diluye con 200 ml de acetato de etilo y la solu-
ción orgánica se lava sucesivamente con agua, una solución
acuosa de ácido cítrico, una solución acuosa de bicarbonato
sódico y finalmente salmuera. Después de secar sobre sulfa-
to magnésico anhidro se evapora el disolvente. Por cromato-
grafía del residuo en gel de sílice empleando acetato de
etilo/hexano 3:7 como eluyente se obtienen 0,6 g del pro-
ducto del título como espuma incolora.

15

$\{\alpha\}_D^{20} -85,0^\circ$ (c = 3,0 % en peso/volumen en CHCl_3)

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ 1730 y 1685 cm^{-1}

20

Espectro de masa FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitro-
bencílico + acetato sódico) MNa^+ 1295 ($\text{C}_{63}\text{H}_{88}\text{N}_2\text{O}_{20}\text{BrNa}$)

b) 9-Oxima de 11-O-(2-bromoetoximetil)eritromicina A

25

Se convierte el producto del Ejemplo 46 (a) en el
compuesto del título siguiendo un procedimiento análogo al
descrito en el Ejemplo 8 (b). Así se obtiene el compuesto

1 del título como espuma incolora.

$$[\alpha]_D^{20} -63,2^\circ \text{ (c = 2,3 \% en peso/volumen en CHCl}_3\text{)}$$

$$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) 1710, 1455 \text{ y } 1160 \text{ cm}^{-1}$$

5 Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitrobenzílico + acetato sódico) MNa^+ 907 ($\text{C}_{40}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{BrNa}$)

EJEMPLO 47

9-Oxima de 11-O-[2-(piperidin-1-il)etoximetil]eritromicina A

10 a) 9-Benciloxicarboniloxima de 11-O-[2-(piperidin-1-il)etoximetil]-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

15 Se tratan 0,6 g del producto del Ejemplo 46 (a) en 10 ml de dimetilformamida seca con 9 equivalentes de piperidina y la mezcla se calienta en un tubo herméticamente cerrado a 70° durante 16 horas. La mezcla se vierte en agua (ajustada a pH 11 con carbonato potásico) y se extrae con acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato magnésico anhidro se evapora el disolvente. Por cromatografía en gel de sílice empleando cloroformo/metanol/amoniaco 92:8:1 como eluyente se obtienen 0,232 g del compuesto del título como
20 espuma incolora.

$$[\alpha]_D^{20} -86,2^\circ \text{ (c = 0,98 \% en CHCl}_3\text{)}$$

$$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) 1720 \text{ cm}^{-1}$$

25 Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitrobenzílico + acetato sódico) MNa^+ 1166 ($\text{C}_{60}\text{H}_{93}\text{N}_3\text{O}_{18}\text{Na}$).

1 b) 9-Oxima de 11-O-[2-(piperidin-1-il)etoximetil]eritromicina A

Se convierten 0,232 g del producto del Ejemplo 47 (a) en el compuesto del título por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 8 (b). Se aislan 95 mg del compuesto del título como espuma incolora.

$$\{\alpha\}_D^{20} -66,9^\circ \text{ (c = 1,0 \% en CHCl}_3\text{)}$$

$$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) 1720 \text{ cm}^{-1}$$

Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitrobenzílico + acetato sódico) MNa^+ 912 ($\text{C}_{45}\text{H}_{83}\text{N}_3\text{O}_{14}\text{Na}$)

EJEMPLO 48

9-Oxima de 11-O-[(2-N-metil-2-N-etilamino)etoximetil]eritromicina A

15 a) 9-Benciloxicarboniloxima de 11-O-(2-N-etilamino)etoximetil-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metil-eritromicina A

En un tubo herméticamente cerrado se calienta a 70° durante 4 horas 0,5 g del producto del Ejemplo 46 (a) en 4 ml de etilamina pura. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo a pH 11. Después de secar sobre sulfato magnésico anhidro se evapora el disolvente y el residuo se cromatografía en gel de sílice empleando cloroformo/metanol/amoníaco 90:10:1 como eluyente para dar 208 mg del compuesto del título como espuma incolora.

25 $\{\alpha\}_D^{20} -79,11^\circ \text{ (c = 2,0 \% en CHCl}_3\text{)}$

Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-ni-

- 1 trobenfílico + acetato sódico) MNa^+ 1126 ($C_{57}H_{89}N_3O_{18}Na$)
b) 9-Oxima de 11-O-[(2-N-metil-2-N-etilamino)etoximetil]eritromicina A

Se convierten 0,2 g del producto del Ejemplo 48

- 5 (a) en el compuesto del título por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 8 (b). Se aíslan 155 mg del compuesto del título como espuma incolora.

$$[\alpha]_D^{20} -65,7^\circ \quad (c = 1,67 \% \text{ en } CHCl_3)$$

$$v_{max}(CHCl_3) 1715 \quad cm^{-1}$$

- 10 Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitrobenfílico + acetato sódico) MNa^+ 886 ($C_{43}H_{81}N_3O_{14}Na$)

EJEMPLO 49

11-O-(N-Metil-N-fenilsulfonamidometil)eritromicina A

- 15 a) 11-O-(N-Metil-N-fenilsulfonamidometil)-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metil-eritromicina A

Se disuelven 475 mg de 2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metil-eritromicina A en 5 ml de dimetilformamida y se agregan 295 μ l de 2,6-lutidina seguidos de 330 mg de N-clorometil-N-fenilsulfonamida y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas. Se vierte la mezcla en un exceso de acetato de etilo (60 ml) y la solución orgánica se lava sucesivamente con agua, una solución de ácido cítrico al 20%, solución acuosa de bicarbonato sódico y finalmente se seca con sulfato magnésico anhidro. Se evapora

20

25

1 el disolvente y el residuo se cromatografía en gel de sí-
lice empleando metanol al 5 % en diclorometano como eluyen-
te para dar 190 mg del compuesto del título como espuma
incolora.

5 ν_{\max} (CHCl₃) 3550, 1730, 1690 y 690 cm⁻¹
RMN ¹³C (CDCl₃) δ : 218,1 (cetona C-9), 178,8,
176,3 y 175,7 (C-1), 110,1 y 108,8 (C-9 de hemicetales),
85,8 y 85,3 (C-6 de hemicetales), 82,8 y 80,9 (O-CH₂-N),
76,0 (C-6 del compuesto 9-ceto) (entre otros).

10 Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitro-
bencílico + acetato sódico) MNa⁺ 1193 (C₆₀H₈₆N₂O₁₉SNa).

El producto del título se presenta en solución en
deuterocloroformo como mezcla de tautómeros 9-ceto y dos 6,9-
hemicetales.

15 b) 11-O-(N-Metil-N-fenilsulfonamidometil)eritromicina A

Se convierten 190 mg del producto del Ejemplo 49 (a)
en el compuesto del título por un procedimiento análogo al
descrito en el Ejemplo 8 (b). Se obtienen 96 mg del compues-
to del título como espuma incolora.

20 ν_{\max} (CHCl₃) 3700, 3300 y 1710 cm⁻¹
RMN ¹³C (CDCl₃) δ : 218,2 (cetona C-9), 179,0, 176,6
y 175,9 (C-1), 110,3 y 108,4 (C-9 de hemicetales), 104,7 y
102,9 (C-1'), 97,1 y 96,2 (C-1''), 85,5 y 85,2 (C-6 de hemi-
cetales), 80,9, 80,3 y 79,8 (O-CH₂-N), 76,1 (C-6 del compues-
25 to 9-ceto) (entre otros).

1 Espectro de masas FAB-MS (matriz del alcohol 3-nitrobenzílico + acetato sódico) MNa^+ 939; MH^+ 917; IE 899 ($M^+ - H_2O$); ($M^+ - H_2O$) 898,4835; $C_{45}H_{74}N_2O_{14}S$ requiere M 898,4865.

5 El compuesto del título se presenta en solución en deutero-cloroformo como una mezcla de tautómeros 9-ceto y 2 6,9-hemicetales.

EJEMPLO 50

10 6,9-Hemicetal de 11-O-(2-metoxietoximetil)eritromicina A

a) 6,9-Hemicetal de 11-O-(2-metoxietoximetil)-2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A

15 Se tratan 830 mg de 2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-metileritromicina A en 5 ml de DMF seca con 0,6 ml de 2,6-lutidina y 0,36 g de cloruro de 2-metoxietoximetilo y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se diluye con 150 ml de acetato de etilo y la solución orgánica se lava sucesivamente con agua, solución de ácido cítrico, solución acuosa de bicarbonato sódico y finalmente salmuera. Después de secar sobre sulfato magnésico anhidro se evapora el disolvente. Por cromatografía del residuo en gel de sílice empleando acetato de etilo/hexano 2:1 como eluyente se obtienen 500 mg del compuesto del título (mezcla de tautómeros del hemicetal) como espuma incolora.

20

25

1 $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1730 y 1690 cm^{-1}
Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitro-
bencílico + acetato sódico) MNa^+ 1098 ($\text{C}_{56}\text{H}_{85}\text{NO}_{19}\text{Na}$).

b) 6,9-hemicetal de 11-O-(2-metoxietoximetil)eritromicina A
5 Se convierten 300 mg del producto del Ejemplo 50 (a)
en el compuesto del título por un procedimiento análogo al
descrito en el Ejemplo 8 (b). Se aislan 180 mg del compues-
to del título como espuma incolora.

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1720 cm^{-1}
10 Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitro-
bencílico + acetato sódico) MNa^+ 844 ($\text{C}_{41}\text{H}_{75}\text{NO}_{15}\text{Na}$).

EJEMPLO 51

6,9-Hemicetal de 11-O-(2-bromoetoximetil)eritromi-
cina A
15 a) 6,9-Hemicetal de 11-O-(2-bromoetoximetil)-2'-O,N-dibencil-
oxicarbonil-des-N-metileritromicina A

Se tratan 1 g de 2'-O,N-dibenciloxicarbonil-des-N-
metileritromicina A en 6 ml de dimetilformamida seca con
1,2 ml de 2,6-lutidina y 0,84 g de cloruro de 2-bromoetoxi-
20 metilo y la mezcla se agita a la temperatura ambiente du-
rante 4 horas. Se agrega un exceso de acetato de etilo y la
solución orgánica se lava sucesivamente con agua, una solu-
ción acuosa de ácido cítrico, una solución acuosa de bicar-
bonato sódico y finalmente salmuera. Después de secar sobre
25 sulfato magnésico anhidro, se evapora el disolvente para dar

1 una espuma incolora. Por cromatografía del residuo en gel
de sílice empleando acetato de etilo/hexano 2:1 como eluyen-
te se obtienen 500 mg del producto como espuma incolora.

5 $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1720 y 1690 cm^{-1} .

Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitro-
bencílico + acetato sódico) MNa^+ 1146 ($\text{C}_{55}\text{H}_{82}\text{NO}_{18}\text{Br}$).

b) 6,9-Hemicetal de 11-O-(2-bromoetoximetil)eritromicina A

Se convierten 300 mg del producto del Ejemplo 51 (a)
en el compuesto del título por un procedimiento análogo al
10 descrito en el Ejemplo 8 (b). Se aislan 200 mg del compuesto
del título como espuma incolora.

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 3450 y 1720 cm^{-1} .

Espectro de masas (matriz de alcohol 3-nitrobencíli-
co + acetato sódico) MNa^+ 892 ($\text{C}_{40}\text{H}_{72}\text{NO}_{14}\text{Br}$).

15

EJEMPLO 52

6,9-Hemicetal de 11-O-(2-N,N-dimetilaminoetoximetil)-
eritromicina A

a) 6,9-Hemicetal de 11-O-(2-N,N-dimetilaminoetoximetil)-2'-
20 O,N-dibencil-oxicarbonil-des-N-metileritromicina A

Se disuelve el producto del Ejemplo 51 (a) en 2 ml
de dimetilformamida seca y la mezcla se enfría a 0-5°. Se
hace borbotear a través de la solución dimetilamina gaseosa
seca durante algunos minutos (se incorporan unos 300 mg) y
25 la mezcla se calienta a 80°C durante 3 horas en un tubo her-

1 méticamente cerrado. Se hace borbotear nitrógeno a través
de la solución para expulsar el exceso de dimetilamina y
la solución se vierte sobre un exceso de agua. La solución
se ajusta a pH 11 con una solución de carbonato potásico y
5 se extrae dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Después
de secar sobre sulfato magnésico anhidro se evapora el di-
solvente para dar una espuma incolora. Por cromatografía
del residuo en gel de sílice empleando cloroformo/metanol/-
amoniaco 90:10:1 como eluyente se obtienen 160 mg del com-
10 puesto del título como mezcla de tautómeros del hemicetal.

$$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) \text{ 1730, 1690 y 1675 cm}^{-1}$$

Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitro-
bencílico + acetato sódico) MNa^+ 1111 ($\text{C}_{57}\text{H}_{88}\text{N}_2\text{O}_{18}\text{Na}$)

15 b) 6,9-Hemicetal de 11-O-(2-N,N-dimetilaminoetoximetil)eri-
tromicina A

Se convierten 150 mg del producto del Ejemplo 52 (b)
en el compuesto del título por un procedimiento análogo al
descrito en el Ejemplo 8 (b). Se aislan 100 mg del compuesto
del título como espuma incolora.

20 $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) \text{ 1720 cm}^{-1}$

Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-ni-
trobencílico + acetato sódico) MNa^+ 857 ($\text{C}_{42}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{Na}$).

1

EJEMPLO 53

9-Imina de 11-O-(2-benzoiloxietoximetil)eritromi-
cina A

Se tratan 500 mg de 9-oxima de 11-O-(2-benzoiloxi-
5 etoximetil)eritromicina A en 5 ml de metanol con 1 g de
acetato amónico y la solución se agita en atmósfera de ni-
trógeno. Se agregan alrededor de 1,3 ml de una solución
acuosa de tricloruro de titanio al 15 % aproximadamente,
hasta que persiste el color y la mezcla se agita entonces
10 durante 25 minutos más. Se reparte la mezcla en agua (ajus-
tada a pH 10) y éter dietílico. La capa orgánica se seca
sobre sulfato magnésico anhidro y el éter se evapora para
dar 330 mg del compuesto del título como espuma incolora.

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 3450 y 1720 cm^{-1}
15 $\text{RMN } ^{13}\text{C} (\text{CDCl}_3) \delta$: 177,1 (C-1), 166,4 (PhCO.O),
96,5 (O-CH₂-O), 95,6 (C-9), 82,4 (C-6), 66,7 y 63,9
(OCH₂CH₂O₂CPh y OCH₂CH₂O₂CPh).

Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitro-
bencílico + acetato sódico) MNa^+ 933 ($\text{C}_{47}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_{15}\text{Na}$) MH^+ 911
20 ($\text{C}_{47}\text{H}_{79}\text{N}_2\text{O}_5$).

Estos datos demuestran que el compuesto del título
se presenta en deuterocloroformo como el tautómero 6,9-
carbinolamina.

25

1

EJEMPLO 54

11-O-(2-Benzoiloxietoximetil)eritromicilamina A

Se tratan 200 mg de 9-imina de 11-O-(2-benzoiloxi-
etoximetil)eritromicina A en 4 ml de metanol con 20 mg de
5 borohidruro sódico y la mezcla se agita a la temperatura
ambiente durante 1 hora. El pH se ajusta a 2,5 empleando
una solución acuosa de ácido cítrico al 20 % y la mezcla
se agita durante 5 minutos más. Ahora se agrega agua y la
solución acuosa se extrae con diclorometano a pH 6, pH 7,
10 pH 8 y pH 9. Se reúnen los extractos que contienen la ami-
na (pH 7), se lavan con agua y se secan sobre sulfato magné-
sico anhidro. Por evaporación del disolvente se obtiene una
espuma incolora. Por cromatografía del residuo en gel de
sílice, empleando diclorometano/metanol/amoniaco 93:7:1 co-
15 mo eluyente, se obtienen 140 mg del producto del título co-
mo espuma incolora.

15

20

$\{\alpha\}_D^{20} -45,6^\circ$ (c = 1,0 % en CHCl_3)
 $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) 1720 \text{ cm}^{-1}$
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 176,0 (C-1), 166,4 (PhCOO), 98,9
(O- CH_2 -O), 76,6 (C-6), 67,1 y 64,01 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}_2\text{CPh}$ y $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}_2\text{CPh}$),
62,1 (C-9) (entre otros).

Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitro-
bencílico) MH^+ 913 ($\text{C}_{47}\text{H}_{81}\text{N}_2\text{O}_{15}$).

25

1

EJEMPLO 55

9-Imina de 11-O-(2-metoxietoximetil)eritromicina A

5

Se tratan 600 mg de 9-oxima de 11-O-(2-metoxietoximetil)eritromicina A en 10 ml de metanol con 1,2 g de acetato amónico y la mezcla se agita en atmósfera de nitrógeno. Se agrega una solución acuosa de tricloruro de titanio al 15 % aproximadamente, hasta que persiste el color y la mezcla se agita durante 35 minutos más. La mezcla se reparte en agua (ajustada a pH 10) y éter dietílico. La capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el éter se evapora para dar 485 mg del compuesto del título como espuma incolora.

10

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 3450 y 1720 cm^{-1} .

15

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 177,1 (C-1), 96,5 (O- CH_2 -O), 95,6 (C-9), 82,44 (C-6), 71,8 y 67,35 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 59,1 (MeO) (entre otros).

Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitrobenzílico) MH^+ 821 ($\text{C}_{41}\text{H}_{77}\text{N}_2\text{O}_{14}$).

EJEMPLO 56

20

11-O-(2-Metoxietoximetil)eritromicilamina A

25

Se tratan 175 mg de 9-imina de 11-O-(2-metoxietoximetil)eritromicina A en 4 ml de metanol con 20 mg de borohidruro sódico y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. El pH se ajusta a 2,5 empleando una solución acuosa de ácido cítrico al 20 % y la mezcla se agita

1 durante 5 minutos más. Se agrega agua y la solución acuosa
se extrae con diclorometano a pH 6, 7, 8, 9 y 10. Los ex-
tractos que contienen la amina se secan sobre sulfato mag-
nésico anhidro y se evapora el disolvente. Por cromatogra-
5 ffa del residuo en gel de sílice empleando diclorometano/me-
tanol/amoniaco 93:7:1 como eluyente se obtienen 100 mg del
compuesto del título como espuma incolora.

$\{\alpha\}_D^{20} -37,2^\circ\text{C}$ (c = 1,0 % en CHCl_3)
 ν_{max} (CHCl_3) 1720 cm^{-1}
10 RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 176,2 (C-1), 98,7 (O- CH_2 -O), 76,24
(C-6), 71,65 y 68,39 (O $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 62,31 (C-9), 58,8 (MeO)
(entre otros).

Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitro-
bencílico) MH^+ 823 ($\text{C}_{41}\text{H}_{79}\text{N}_2\text{O}_{14}$).

15

EJEMPLO 57

9-Imina de 11-O-(etoximetil)eritromicina A

Se tratan 800 mg de 9-oxima de 11-O-(etoximetil)eri-
tromicina A en 8 ml de metanol con 1,6 g de acetato amónico
y la solución se agita en atmósfera de nitrógeno. Se agrega
20 una solución acuosa al 15 % aproximadamente de tricloruro
de titanio hasta que persiste el color y la mezcla se agita
durante 30 minutos más. La mezcla se reparte en agua (ajus-
tada a pH 10) y éter dietílico. La capa orgánica se seca so-
bre sulfato magnésico anhidro y el éter se evapora para dar
25 400 mg del compuesto del título como espuma incolora.

1 $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 3450 y 1720 cm^{-1} .
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 177,2 (C-1), 95,9 (O- CH_2O),
95,42 (C-9, $\text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{O}$), 82,32 (C-6), 64,12 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$) (en-
tre otros).

5 Estos datos demuestran que el compuesto del título se presenta en deuterocloroformo como el tautómero 6,9-carbinolamina.

EJEMPLO 58

11-O-(Etoximetil)eritromicilamina A

10 Se tratan 350 mg de 9-imina de 11-O-(etoximetil)eritromicina A en 7 ml de metanol con 35 mg de borohidruro sódico y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. Mediante los mismos métodos de tratamiento y aislamiento descritos en el Ejemplo 56 se obtienen 250 mg del
15 compuesto del título como espuma incolora.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -35,8^\circ$ (c = 1,0 % en CHCl_3)

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1720 cm^{-1}

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 176,0 (C-1), 98,42 (O- $\text{CH}_2\text{-O}$),
76,48 (C-6), 64,28 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-}$), 62,25 (C-9) (entre otros).

20 Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitro-bencílico + acetato sódico) MNa^+ 815 ($\text{C}_{40}\text{H}_{76}\text{N}_2\text{O}_{13}\text{Na}$).

1

EJEMPLO 59

9-Imina de 11-O-(2-hidroxi-etoximetil)eritromicina A
Se tratan 780 mg de 9-oxima de 11-O-(2-hidroxi-etoxi-
metil)eritromicina A en 10 ml de metanol con 2 g de acetato
5 amónico y la mezcla se agita en atmósfera de nitrógeno. Se
agrega una solución acuosa aproximadamente al 15 % de tri-
cloruro de titanio hasta que persiste el color y la mezcla
se agita durante 30 minutos más. Siguiendo los mismos méto-
dos de tratamiento y aislamiento descritos en el Ejemplo 55
10 se obtienen 688 mg del compuesto del título como espuma in-
colora.

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1720 cm^{-1}
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 178,2 (C-1), 98,47 (-OCH₂O-),
94,9 (C-9), 82,6 (C-6), 72,78 y 62,26 (-OCH₂CH₂OH y
15 -OCH₂CH₂OH) (entre otros).

Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitro-
bencílico + acetato sódico) MNa^+ 829 ($\text{C}_{40}\text{H}_{74}\text{N}_2\text{O}_{14}$), MH^+ 807
($\text{C}_{40}\text{H}_{73}\text{N}_2\text{O}_{14}$).

Estos datos demuestran que la imina del título se
20 presenta en solución en deuterocloroformo como el tautómero
éter de 6,9-carbinolamina.

25

1

EJEMPLO 60

11-O-(2-Hidroxietoximetil)eritromicilamina A

5

Se tratan 680 mg de 9-imina de 11-O-(2-hidroxietoximetil)eritromicina A en 14 ml de metanol con 70 mg de borohidruro sódico y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. Siguiendo los mismos procedimientos de tratamiento y aislamiento descritos en el Ejemplo 56 se obtienen 200 mg del compuesto del título como espuma incolora.

10

$[\alpha]_D^{20} -53,2^\circ$ (c = 1,0 % en CHCl₃)

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) 1720 \text{ cm}^{-1}$

RMN ¹³C (CDCl₃) δ : 176,34 (C-1), 99,29 (O-CH₂-O), 71,27 y 61,61 (-OCH₂CH₂OH y OCH₂CH₂OH), 62,67 (C-9) (entre otros).

15

Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitrobenzílico + acetato sódico) MNa⁺ 831 (C₄₀H₇₆N₂O₁₄Na).

EJEMPLO 61

9-Imina de 11-O-(2-N,N-dimetilaminoetoximetil)eritromicina A

20

Se tratan 450 mg de 9-oxima de 11-O-(2-N,N-dimetilettoximetil)eritromicina A en 8 ml de metanol con 1 g de acetato amónico y la mezcla se agita en atmósfera de nitrógeno. Se agrega una solución acuosa al 15 % aproximadamente de tricloruro de titanio hasta que persiste el color y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 50 minutos. Siguiendo los mismos métodos de tratamiento y aisla-

25

1 miento descritos en el Ejemplo 50 se obtienen 380 mg del compuesto del título como espuma incolora.

$$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) 1720 \text{ cm}^{-1}$$

5 El espectro de RMN ^{13}C indica que la imina del título se presenta en deuterocloroformo como el tautómero 6,9-carbinolamina.

EJEMPLO 62

11-O-(2,N,N-Dimetilaminoetoximetil)eritromicilamina A

10 Se tratan 380 mg de la 9-imina de 11-O-(2-N,N-dimetiletetoximetil)eritromicina A en 8 ml de metanol con 40 mg de borohidruro sódico y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. Siguiendo los mismos métodos de tratamiento y aislamiento del Ejemplo 56 se obtienen 270
15 mg del compuesto del título como espuma incolora.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -28,8^\circ \text{ (c = 1,0 \% en CHCl}_3\text{)}$$

$$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) 3450 \text{ y } 1720 \text{ cm}^{-2}$$

20 RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 176,2 (C-1), 99,2 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 75,63 (C-6), 67,8 y 59,4 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}^-$ y $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 62,5 (C-9) (entre otros).

EJEMPLO 63

9-Imina de 11-O-(3-propiloximetil)eritromicina A

25 Se agitan 290 mg de 9-oxima de 11-O-(3-propiloximetil)eritromicina A en 5 ml de metanol conteniendo 1 g de acetato amónico a la temperatura ambiente en atmósfera de

1 nitrógeno. Se agrega una solución acuosa al 15 % aproxima-
damente de tricloruro de titanio hasta que persiste el co-
lor y la solución se agita durante 40 minutos más. Siguien-
do los mismos métodos de tratamiento y aislamiento descri-
5 tos en ,el Ejemplo 55 se obtienen 175 mg del compuesto del
título como espuma incolora.

$$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) \ 1720 \text{ cm}^{-1}.$$

El espectro de RMN ^{13}C muestra que el compuesto
del título existe como el tautómero 6,9-carbinolamina en
10 solución en deuterocloroformo.

EJEMPLO 64

11-O-(3-Propiloximetil)eritromicilamina A

Se tratan 170 mg de 9-imina de 11-O-(3-propiloxime-
til)eritromicina A en 5 ml de metanol con 30 mg de borohi-
15 druro sódico y la mezcla se agita a la temperatura ambien-
te durante 1 hora. Siguiendo los mismos métodos de tratamien-
to y aislamiento descritos en el Ejemplo 56, se obtienen
160 mg del compuesto del título como espuma incolora.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} \ -33,5^{\circ} \ (c = 1,0 \text{ en } \text{CHCl}_3)$$

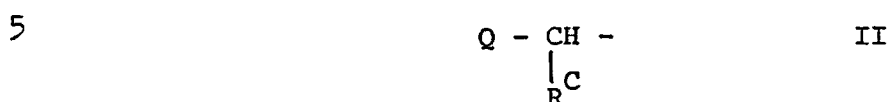
$$20 \quad \nu_{\max}(\text{CHCl}_3) \ 1720 \text{ cm}^{-1}$$

Espectro de masas FAB-MS (matriz de alcohol 3-nitro-
bencílico + acetato sódico) MNa^+ 949 ($\text{C}_{48}\text{H}_{82}\text{N}_2\text{O}_{15}\text{Na}$).

Descrito el objeto de la presente Patente de Inven-
ción, se declara que lo que constituye la esencialidad de
25 la misma es lo que se concreta en las siguientes:

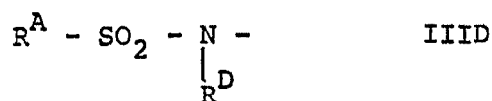
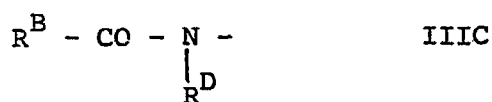
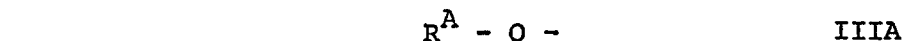
1 o uno de los símbolos R^1 y R^2 representa un grupo hidroxilo o un grupo amino y el otro R^1 o R^2 junto con R^5 representa un átomo de oxígeno etéreo, -O-;

R^3 representa un grupo de fórmula II:



donde

Q representa uno de los siguientes grupos:



15 R^A representa un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido,

R^B representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo o hidrocarburo-oxi sustituido o no sustituido;

20 R^C y R^D , que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido o

25 dos cualesquiera de R^A , R^B , R^C y R^D unidos representan un grupo orgánico divalente, sustituido o no sustituido, que forma un anillo heterocíclico

1 de 4 a 7 miembros junto con los átomos de la mo-
lécua que intervienen;

R^4 representa hidrógeno o hidroxí;

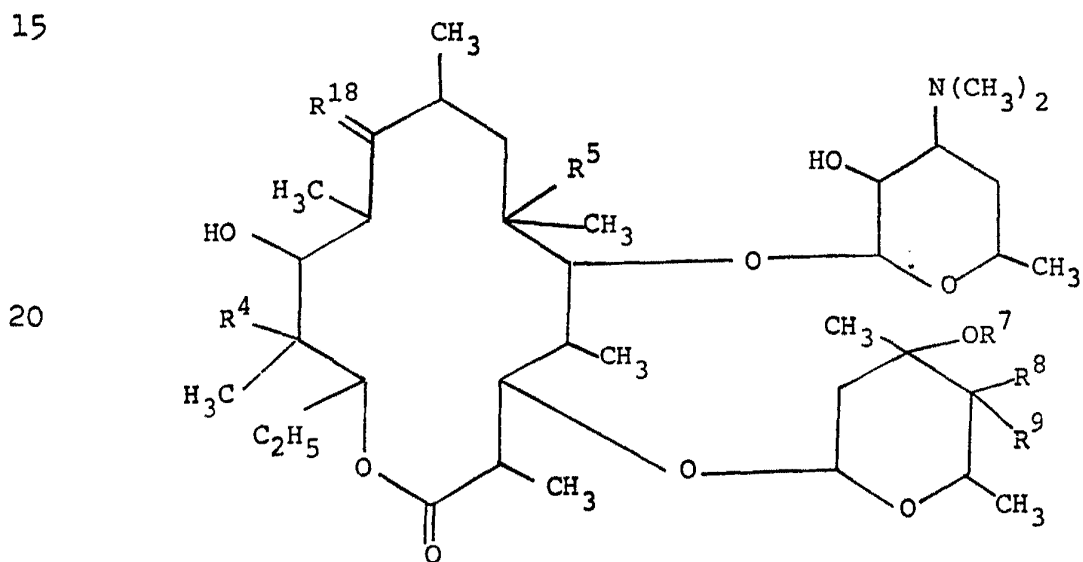
R^7 representa hidrógeno o metilo;

5 uno de los símbolos R^8 y R^9 representa hidrógeno,
hidroxí, alcoxi, alcancíloxi, amino, amino sustituido o
un grupo de fórmula $R^{12}-SO_2-O-$ y el otro R^8 o R^9 repre-
senta hidrógeno o

10 R^8 y R^9 unidos representan un grupo oxo, un grupo
oxima o un grupo oxima sustituido y

R^{12} representa un grupo orgánico;

cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un
compuesto de fórmula general VII:



VII

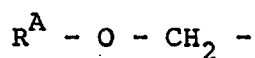
1 donde R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R⁹ son los definidos anteriormente
y R¹⁸ representa un grupo oxo, un grupo oxima o un gru-
po oxima sustituido, en cuyo compuesto de fórmula general
VII cualquier grupo reactivo (distinto del grupo 11-hi-
5 droxi) puede estar opcionalmente protegido, con un agen-
te alquilante de fórmula general VIII:

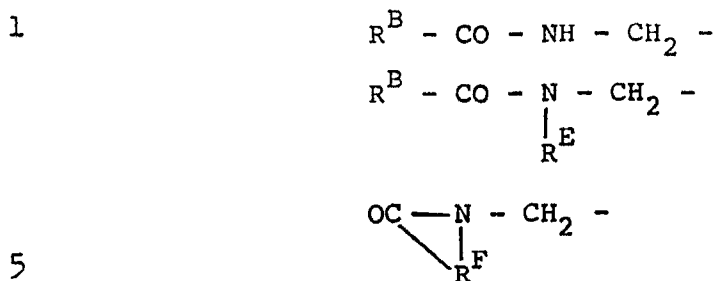


donde

10 Q y R^C son los definidos antes y
X representa un grupo saliente;
para dar un compuesto de fórmula general I donde R¹ y R²
unidos representan un grupo oxo o un grupo oxima sustituido;
y después, si es necesario o deseable, efectuar una
15 o más de las siguientes etapas en cualquier orden adecuado:
(a) convertir un sustituyente de la estructura de eritromi-
cina en otro de estos sustituyentes por métodos conven-
cionales;
(b) eliminar cualquier grupo protector y
20 (c) formar un éster o una sal de adición de ácido farma-
céuticamente aceptables.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde R³ representa un grupo de una de las fórmulas si-
25 guientes:





donde

R^A y R^B son los definidos en la Reivindicación 1,
 R^E representa un grupo hidrocarburo sustituido o no
sustituido y

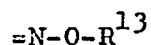
10 R^F representa un grupo hidrocarburo divalente, sustituido o no sustituido, que completa un anillo de 4 a 7 miembros.

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 2, donde R^A representa un grupo etilo 2-sustituido o un grupo propilo 3-sustituido.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde R^A representa un grupo etilo 2-sustituido o un grupo propilo 3-sustituido, donde el sustituyente está seleccionado entre amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, halógeno, hidroxilo, alcoxi, benzoiloxi, alcanosulfoniloxi, trisililoxi, alcóxycarbonilo, alcanoiloxi, fenoxi u heterociclilo.

5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde R^1 y R^2 unidos representan un grupo de fórmula IV:

1



IV

donde R^{13} representa hidrógeno o un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido o un grupo acilo.

5

6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, donde R^{13} representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

7. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, donde R^4 representa un grupo hidroxilo.

10

8. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, donde R^5 representa un grupo hidroxilo.

9. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, donde R^7 representa un grupo metilo.

15

10. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, donde R^8 representa un átomo de hidrógeno y R^9 representa un grupo hidroxilo.

20

11. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde, después de la reacción del compuesto de fórmula general VII con el agente alquilante de fórmula general VIII, se realiza una o más de las siguientes etapas en cualquier orden adecuado:

(a) convertir un grupo oxo representado por R^1 y R^2 unidos en un grupo oxima o en un grupo oxima sustituida;

(b) convertir un grupo oxima sustituida representado por R^1 y R^2 unidos en un grupo oxo (o en el correspondiente tautómero), en otro grupo oxima sustituida o en un

25

- 1 grupo oxima;
- (c) convertir un grupo oxima resultante representado por R^1 y R^2 en un grupo oxo (o en el correspondiente tautómero), en un grupo oxima sustituida o en un grupo imino
5 (o en el correspondiente tautómero);
- (d) convertir un grupo imino resultante representado por R^1 y R^2 unidos en un grupo amino representado por R^1 o R^2 ;
- (e) convertir un grupo amino resultante representado por
10 R^1 o R^2 en un grupo amino sustituido;
- (f) convertir uno cualquiera o más de los grupos representados por R^3 , R^5 , R^8 y R^9 en otro de estos grupos;
- (g) eliminar cualquier grupo protector que pudiera haber presente y
- 15 (h) formar un éster o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

12. Un procedimiento según la Reivindicación 11, donde R^A contiene un sustituyente azido o halógeno y donde, en la etapa (f), dicho sustituyente se convierte en o se
20 reemplaza por un sustituyente amino o amino sustituido.

13. "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ERITROMICINA", según queda sustancialmente des-

.../...

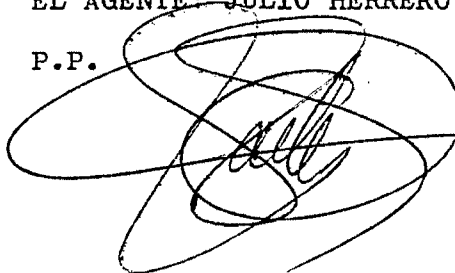
1 crito en la presente memoria descriptiva que consta de
ciento treinta y cuatro hojas, escritas a máquina por una
sola cara.

Madrid, 10 de marzo de 1986

5

EL AGENTE: JULIO HERRERO

P.P.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Julio Herrero', is written over the typed name. The signature is highly stylized and somewhat illegible due to overlapping loops and flourishes.