



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 274 453**

51 Int. Cl.:
C07H 17/08 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04732143 .5**
86 Fecha de presentación : **11.05.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1631575**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **08.03.2006**

54 Título: **Nuevos derivados 3-decladinósil 9a-N-carbamoílicos y 9a-N-tiocarbamoílicos de 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A.**

30 Prioridad: **14.05.2003 HR 20030381**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2007

73 Titular/es:
GlaxoSmithKline istrazivacki centar Zagreb d.o.o.
Prilaz baruna Filipovica 29
10000 Zagreb, HR

72 Inventor/es: **Marusic Istuk, Zorica;**
Kujundzic, Nedjeljko y
Mutak, Stjepan

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 274 453 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados 3-decladinosil 9a-N-carbamólicos y 9a-N-tiocarbamólicos de 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A.

5

1) Campo técnico de la invención

A 61 K 31/70, C 0 7H 17/08

10 2) Problema técnico

La invención se refiere a nuevos compuestos de la clase de los antibióticos de azalida. Particularmente la invención se refiere a nuevos derivados 3-decladinosílicos de la clase de 9a-N-carbamoil- y 9a-N-tiocarbamoil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A, a sus sales por adición farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos u orgánicos, a sus hidratos, al procedimiento para su preparación, al procedimiento para la preparación de sus composiciones farmacéuticas y a su uso como antibióticos o productos intermedios para la síntesis de otros antibióticos macrólidos.

15

20 3) Técnica anterior

Los macrólidos son agentes bien conocidos para tratar un amplio espectro de infecciones. La eritromicina A (McGuire J. M., *Antibiot. Chemother.* 1952; 2: 281) se ha considerado durante más de 40 años un agente seguro y eficaz para el tratamiento de infecciones respiratorias y genitales provocadas por bacterias Gram positivas y por algunas Gram negativas, algunas especies de *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamidia* y *Helicobacter*. Mediante la oximación de la cetona C-9 de la eritromicina y la transposición de Beckmann y la reducción subsiguientes, se obtiene 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A, el primer antibiótico macrólido de 15 miembros con un grupo 9a-amino incorporado en el anillo de aglicona (Kobrehel G. y otros, documento U.S. 4.328.334 5/1982).

25

Mediante O-metilación del grupo hidroxilo C-6 de la eritromicina, se obtiene claritromicina (6-O-metil-eritromicina A) (Morimoto S. y otros, *J. Antibiotics* 1984, 37, 187). En comparación con la eritromicina A, la claritromicina es más estable y muestra actividad mejorada *in vitro* contra cepas Gram positiva (Kirst H. A. y otros, *Antimicrob. Agents and Chemother.* 1989, 1419). Se describen derivados 9a-N-carbamólicos y 9a-N-tiocarbamólicos de 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A que mostraban actividad antibacteriana significativa. (Kujundiž N. y otros, *Eur. J. Med. Chem.* 1995, 30, 455).

30

También se sabe que la investigación reciente sobre los macrólidos de 14 miembros ha conducido al descubrimiento de nuevas clases de antibióticos macrólidos, cetólidos y anhidrólidos. En lugar del azúcar neutro L-cladinososa conocido por su inestabilidad incluso en un medio ácido débil, los cetólidos poseen un grupo ceto en la posición C-3 (Agouridas C. y otros, documento EP 596802 A1 5/1994, Le Martret O., documento FR 2697524 A1 5/94). Los anhidrólidos se caracterizan por un grupo 2,3-anhidro (Elliott R. y otros, *J. Med. Chem.* 1998, 41, 1651). Los cetólidos muestran una actividad significativamente mejor contra organismos resistentes inducidos por MLS (macrólidos, lincosamida y estreptogramina B) (Jamjian C., *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997, 41, 485).

35

El objetivo de la presente invención son los derivados 3-decladinosílicos de 9a-N-carbamoil- y 9a-N-tiocarbamoil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A, sus sales por adición farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y orgánicos, sus hidratos, métodos y productos intermedios para su preparación, así como la preparación y métodos de aplicación de preparaciones farmacéuticas.

40

45 4) Descripción del problema técnico con ejemplos

50

La invención se refiere a:

- 55 i) nuevos derivados 3-decladinosílicos de 9a-N-carbamoil- y 9a-N-tiocarbamoil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A, sus sales por adición farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y orgánicos y sus hidratos,
- 60 ii) métodos para la preparación de nuevos derivados 3-decladinosílicos de 9a-N-carbamoil- y 9a-N-tiocarbamoil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A, sus sales por adición farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y orgánicos y sus hidratos,
- 65 iii) uso de nuevos derivados 3-decladinosílicos de 9a-N-carbamoil- y 9a-N-tiocarbamoil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A, sus sales por adición farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y orgánicos y sus hidratos como antibióticos o
- iv) uso de nuevos derivados 3-decladinosílicos de 9a-N-carbamoil- y 9a-N-tiocarbamoil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A, sus sales por adición farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y orgánicos y sus hidratos como productos intermedios para la síntesis de otros antibióticos macrólidos.

ES 2 274 453 T3

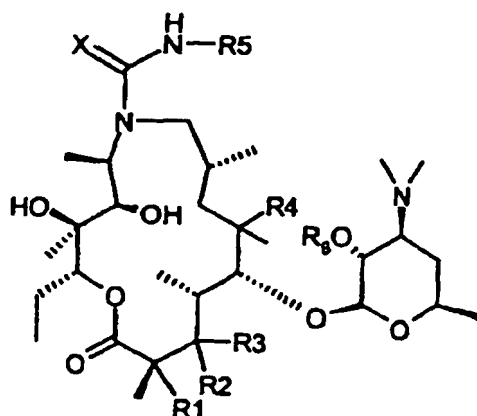
Nuevos derivados 3-decladinosílicos de 9a-N-carbamoil- y 9a-N-tiocarbamoil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-ho-
moeritromicina A de la fórmula general (I),

5

10

15

20



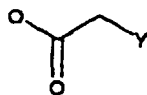
25

sus sales por adición farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y orgánicos y sus hidratos, en donde

R₁ indica individualmente hidrógeno o junto con R₂ indica un doble enlace,

R₂ indica individualmente hidrógeno, hidroxilo o un grupo de la fórmula (II),

30



35

(II)

en la que

40

Y indica individualmente un anillo aromático monocíclico no sustituido o sustituido con grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, OH, OCH₃, NO₂, NH₂

o

45

R₂ junto con R₃ indica cetona o junto con R₁ indica un doble enlace,

R₃ indica individualmente hidrógeno o junto con R₂ indica cetona o junto con R₄ indica éter,

R₄ indica individualmente hidroxilo, un grupo OCH₃ o junto con R₃ indica éter,

50

R₅ indica un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alqueno C₂-C₄, -(CH₂)_m-Ar, en donde Ar indica individualmente fenilo o fenilo sustituido con uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de halógeno o halogenoalquilo, y m es 0-3,

55

R₆ indica individualmente hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo y

X indica oxígeno o azufre

son la materia de esta invención.

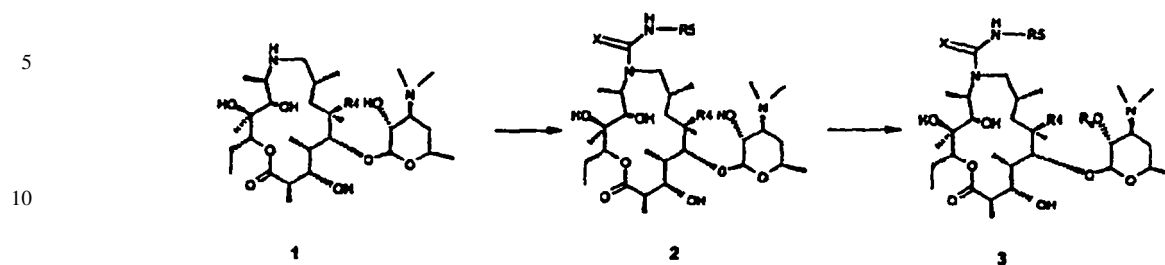
60

El término "grupo protector de hidroxilo" incluye, pero no está limitado a, benzoílo, benciloxycarbonilo, acetilo o un grupo sililo sustituido para bloquear la reacción no deseada durante la síntesis (Green T. H. y Wuts P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, New York, 1999).

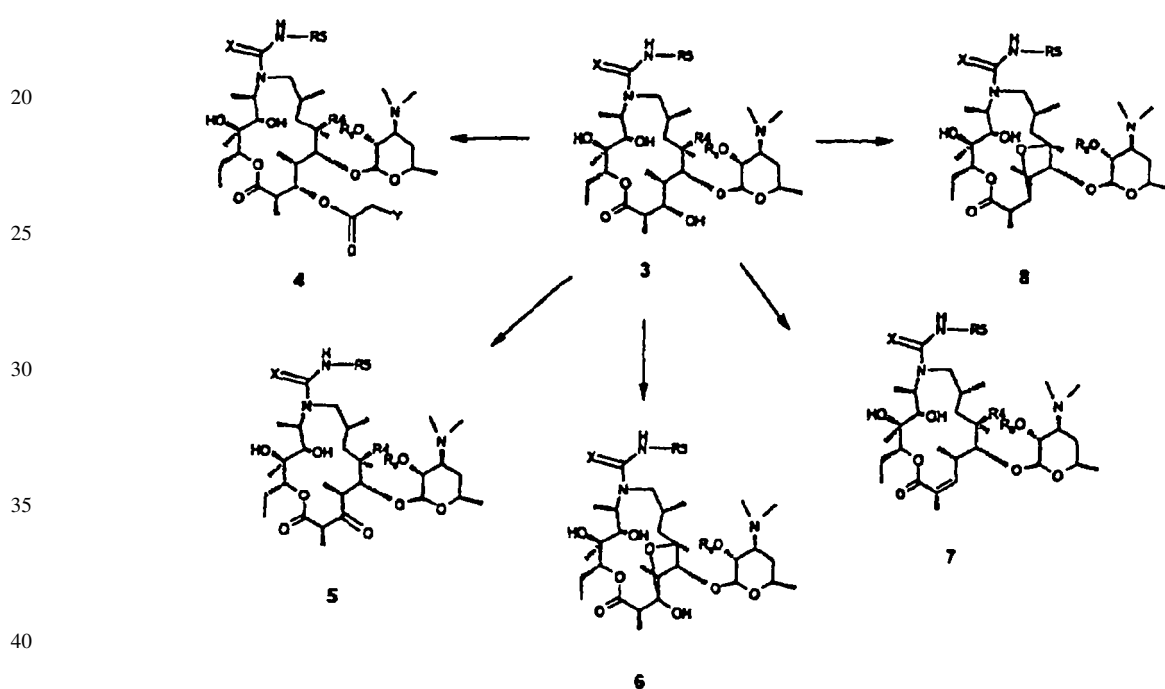
65

Los compuestos dados por la fórmula general (I), en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X e Y tienen el significado que se define anteriormente, podrían prepararse mediante métodos descritos en esta invención, Los métodos de las preparaciones, que también son materia de esta invención, se ilustran mediante los Esquemas 1 y 2.

Esquema 1



Esquema 2



45 Los compuestos de partida descritos en el esquema 1, para la síntesis de compuestos que son la materia de esta invención se preparan mediante métodos descritos en la patente Kobrehel G. y otros, U.S. 4,328,334 5/1982 y en el artículo Denis A. y Agouridas C., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, S, 2427 (compuesto de fórmula general 1).

Etapa 1

50 Los compuestos de la fórmula 1., en la que R_4 indica individualmente hidroxilo o un grupo OCH_3 , se someten a una reacción con un isocianato o isotiocianato de la fórmula $R_5-N=C=X$ en la que R_5 y X tienen los significados anteriores, en un disolvente inerte para la reacción, preferiblemente tolueno o acetonitrilo, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, durante 30 min a 50 horas, dando derivados 9a-N-carbamoílicos y 9a-N-tiocarbamoílicos de la fórmula 2. (esquema 1), en la que R_4 indica individualmente hidroxilo o un grupo OCH_3 y R_5 y X tienen los significados anteriores.

60 Los derivados 9a-N-carbamoílicos y 9a-N-tiocarbamoílicos de la fórmula 2 en la que todos los sustituyentes tienen los significados anteriores se someten a una acilación selectiva del grupo hidroxilo en la posición 2'. La acilación se lleva a cabo con cloruros o anhídridos de ácidos carboxílicos con hasta 4 átomos de carbono, preferiblemente anhídrido de ácido acético, en presencia de una base inorgánica u orgánica, en un disolvente inerte para la reacción, a una temperatura de 0-30°C, dando derivados 2'-O-acilados de la fórmula 3 (esquema 1.), en la que R_4 indica individualmente hidroxilo o un grupo OCH_3 , R_5 y X tienen los significados anteriores y R_6 indica un grupo protector de hidroxilo, preferiblemente acetilo.

65 Como bases adecuadas, se usan hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, trietilamina, piridina, tributilamina. Como un disolvente inerte adecuado, se usa cloruro de metileno, dicloroetano, acetona, piridina, acetato de etilo, tetrahidrofurano.

ES 2 274 453 T3

Etapa 2

Los derivados 2'-O-acetilados procedentes de la Etapa 1. se someten opcionalmente a una reacción con anhídridos mixtos de ácidos carboxílicos de la fórmula $Z\text{-COO-R}'$, en la que Z indica individualmente hidrógeno o un grupo Y, que se define anteriormente, R' indica el grupo que se usa habitualmente para la preparación de anhídridos mixtos, como el grupo pivaloilo, p-toluenosulfonilo, isobutoxicarbonilo, etoxicarbonilo o isopropoxicarbonilo, en presencia de una base inorgánica u orgánica, en un disolvente inerte para la reacción, preferiblemente cloruro de metileno, a una temperatura de 0-30°C, durante 3-100 horas, dando compuestos de la fórmula 4. (esquema 2.), en la que R₄ indica individualmente hidroxilo o un grupo OCH₃, R₆ indica acetilo y los sustituyentes R₅, X e Y tienen los significados anteriores. Los compuestos formados se someten subsiguientemente a desprotección con alcoholes inferiores, preferiblemente en metanol, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, dando un compuesto de la fórmula 4. (esquema 2.), en la que R₆ indica hidrógeno R₄, R₅, X e Y tienen los significados anteriores,

u opcionalmente

los derivados 2'-O-acetilados procedentes de la Etapa 1., en la que R₄ indica el grupo OCH₃ y todos los otros sustituyentes tienen los mismos significados que en la Etapa 1, se someten a la oxidación del grupo hidroxilo en la posición C-3 de un anillo de aglicona, de acuerdo con un procedimiento de Moffat-Pfitzner modificado, con N,N-dimetilamino-propil-3-etilcarbodiimida en presencia de dimetilsulfóxido y trifluoroacetato de piridinio como un catalizador, en un disolvente orgánico inerte, preferiblemente en cloruro de metileno, a una temperatura desde 10°C hasta temperatura ambiente, dando compuestos de la fórmula 5. (esquema 2.), en la que R₄ indica el grupo OCH₃, R₆ indica acetilo y los sustituyentes R₅ y X tienen los significados anteriores Los compuestos formados se someten subsiguientemente a desprotección con alcoholes inferiores, preferiblemente en metanol, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, dando un compuesto de la fórmula 5. (esquema 2), en la que R₆ indica hidrógeno y todos los otros sustituyentes tienen los significados anteriores. Alternativamente, es posible oxidar el grupo hidroxilo en C-3 usando reactivos de peryodinano de Dess Martin

u opcionalmente, derivados 2'-O-acetilados pocedentes de la Etapa 1., en la que R₄ indica hidroxilo y todos los otros sustituyentes tienen los mismos significados que en la Etapa 1, se someten a la oxidación descrita para obtener compuestos de la fórmula 5. (esquema 2), para obtener compuestos con estructura 3,6-hemicetálica dada por la fórmula 6. (esquema 2)., en la que R₆ indica acetilo y R₅ y X tienen los significados anteriores. Los compuestos formados se someten subsiguientemente a desprotección con alcoholes inferiores, preferiblemente en metanol, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, dando un compuesto de la fórmula 6. (esquema 2.), en la que R₆ indica hidrógeno y R₅ y X tienen los significados anteriores,

u opcionalmente

los derivados 2'-O-acetilados de la Etapa 1., en la que R₄ indica un grupo OCH₃ y todos los otros sustituyentes tienen los mismos significados que en la Etapa 1., se someten a los reaccionantes adecuados para la deshidratación, preferiblemente anhídrido de metilsulfonilo, para transformar el grupo hidroxilo en la posición 3 en un buen grupo de salida, en un disolvente orgánico inerte, preferiblemente en piridina, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, durante 10-50 horas. El producto intermedio formado se somete subsiguientemente a una reacción de eliminación con reaccionantes adecuados, preferiblemente hidruro sódico, en un disolvente orgánico inerte, preferiblemente en tetrahidrofurano, a una temperatura desde 10°C hasta temperatura ambiente, dando 2,3-anhidroderivados de la fórmula 7. (esquema 2.), R₄ indica el grupo OCH₃, R₆ indica acetilo y R₅ y X tienen los significados anteriores. Los compuestos formados se someten subsiguientemente a desprotección con alcoholes inferiores, preferiblemente en metanol, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, dando un compuesto de la fórmula 7. (esquema 2.), en la que R₆ indica hidrógeno y R₄, R₅ y X tienen los significados anteriores.

u opcionalmente

los derivados 2'-O-acetilados de la Etapa 1., en la que R₄ indica el grupo OH y todos los otros sustituyentes tienen los mismos significados que en la Etapa 1., se someten a los reaccionantes adecuados para la deshidratación, descrita para obtener compuestos de la fórmula 7. (esquema 2.), dando éteres 3,6-cíclicos de la fórmula 8. (esquema 2.), en la que R₆ indica acetilo y R₅ y X tienen los significados anteriores. Los compuestos formados se someten subsiguientemente a desprotección con alcoholes inferiores, preferiblemente en metanol, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, dando un compuesto de la fórmula 8. (esquema 2), en la que R₆ indica hidrógeno y R₅ y X tienen los significados anteriores.

Las sales farmacéuticamente aceptables que también son la materia de esta invención se preparan mediante la reacción de nuevos compuestos de la fórmula general (I) con al menos una cantidad equimolar de un ácido inorgánico u orgánico adecuado, como cloruro, yoduro, sulfato, fosfato, acético, propiónico, trifluoroacético, maleico, cítrico, esteárico, jantárico, etiljantárico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, laurilsulfónico y otros ácidos, en un disolvente inerte para la reacción. Las sales por adición se aíslan mediante filtración (si son insolubles en el disolvente usado), mediante precipitación, mediante evaporación del disolvente o mediante liofilización.

ES 2 274 453 T3

El procedimiento se ilustra mediante los siguientes ejemplos, que no limitan el alcance de la invención de ningún modo.

5 Ejemplo 1

3-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-(N'-isopropilcarbamoil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A

10 A una solución de 3-decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A (1,00 g) en tolueno (20 ml) se añadió isocianato de isopropilo (0,17 g). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y se obtienen 1,15 g de producto en bruto.

15 La cristalización en una mezcla de acetona-éter de petróleo daba 0,97 g de producto del epígrafe cromatográficamente homogéneo con las siguientes constantes fisicoquímicas.

TLC $R_f = 0,37$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 8:2$)

20 IR (KBr) [ν/cm^{-1}]: 3498, 3466, 2974, 2938, 2877, 1726, 1618, 1596, 1528, 1458, 1373, 1279, 1172, 1111, 1082, 1036, 978, 956, 932, 901, 833, 776, 689, 633.

MS m/z (FAB): $\text{MH}^+ = 662$

25 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) [δ/ppm]

5,03 (13-H), 4,40 (1'-H), 4,37 (9a-NCON'H), 3,92 (1''-H), 3,89 (3-H), 3,50 (11-H), 3,69 (5'-H), 3,63 (5-H), 3,32 (2'-H), 2,60 (2-H), 2,54 (3'-H), 2,28 (3'-N(CH₃)₂), 1,88 (14-Ha), 1,72 (4'-Ha), 1,58 (14-Hb), 1,56 (4-H), 1,34 (4'-Hb), 1,29 (2-CH₃), 1,27 (5'-CH₃), 1,26 (10-CH₃), 1,13 (1''-(CH₃)₂), 1,10 (12-CH₃), 1,06 (8-CH₃), 0,93 (4-CH₃), 0,89 (15-CH₃).

30 $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) [δ/ppm]

35 177,3 (1-C), 158,8 (9a-NCONH), 105,8 (1'-C), 95,9 (5-C), 77,7 (13-C), 77,1 (12-C), 74,5 (11-C), 74,9 (3-C), 74,2 (6-C), 73,0 (9-C), 70,3 (5'-C), 69,2 (2'-C), 64,9 (3'-C), 44,6 (2-C), 42,4 (1''-C), 41,7 (7-C), 39,9 (3'-N(CH₃)₂), 38,5 (4-C), 27,6 (4'-C), 25,8 (6-CH₃), 23,1 (1''-(CH₃)₂), 21,2 (14-C), 20,6 (5'-CH₃), 19,4 (8-CH₃), 16,6 (12-CH₃), 15,9 (2-CH₃), 12,2 (10-CH₃), 10,0 (15-CH₃), 7,7 (4-CH₃).

40 Ejemplo 2

3-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-(N'-etilcarbamoil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A

45 A una solución de 3-decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A (1,00 g) en tolueno (20 ml) se añadió isocianato de etilo (0,175 g). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y se obtienen 1,24 g de producto en bruto.

La cristalización en una mezcla de acetona-éter de petróleo daba 0,98 g de producto del epígrafe cromatográficamente homogéneo con las siguientes constantes fisicoquímicas.

50 TLC $R_f = 0,48$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 8:2$)

IR (KBr) [ν/cm^{-1}]: 3433, 2975, 2936, 2878, 1730, 1618, 1532, 1458, 1382, 1350, 1267, 1172, 1111, 1077, 1036, 980, 956, 933, 900, 834, 764.

55 MS m/z (FAB): $\text{MH}^+ = 648$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) [δ/ppm]

60 5,03 (13-H), 4,39 (1'-H), 4,56 (9a-NCON'H), 3,86 (3-H), 3,57 (11-H), 3,68 (5'-H), 3,62 (5-H), 3,43 (9-Ha), 3,31 (2'-H), 3,23 (N'CH₂), 2,59 (2-H), 2,53 (3'-H), 2,47 (9-Hb), 2,27 (3'-N(CH₃)₂), 1,90 (14-Ha), 1,71 (4'-Ha), 1,55 (14-Hb), 1,55 (4-H), 1,33 (4'-Hb), 1,28 (2-CH₃), 1,28 (15-CH₃), 1,28 (10-CH₃), 1,27 (5'-CH₃), 1,11 (N'CH₂CH₃), 1,08 (12-CH₃), 1,05 (8-CH₃), 0,92 (4-CH₃), 0,87 (15-CH₃).

65 $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) [δ/ppm]

177,0 (1-C), 159,5 (9a-NCONH), 105,7 (1'-C), 96,2 (5-C), 77,7 (13-C), 77,1 (12-C), 74,5 (11-C), 75,1 (3-C), 74,1 (6-C), 72,8 (9-C), 70,3 (5'-C), 69,2 (2'-C), 64,9 (3'-C), 44,7 (2-C), 41,1 (7-C), 39,9 [3'-N(CH₃)₂], 38,3 (4-C), 36,5

ES 2 274 453 T3

(N'CH₂), 28,9 (8-C), 27,6 (4'-C), 25,6 (6-CH₃), 21,3 (14-C), 20,6 (5'-CH₃), 19,3 (8-CH₃), 16,6 (12-CH₃), 15,8 (2-CH₃), 15,0 (N'CH₂CH₃), 12,1 (10-CH₃), 10,3 (15-CH₃), 7,6 (4-CH₃).

5 Ejemplo 3

3-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[N'-(t-butil)carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

10 A una solución de 3-decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A (1,00 g) en tolueno (20 ml) se añadió isocianato de t-butilo (0,198 g). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y se obtienen 1,20 g de producto en bruto.

La cristalización en una mezcla de acetona-éter de petróleo daba 0,95 g de producto del epígrafe cromatográficamente homogéneo con las siguientes constantes fisicoquímicas:

15

TLC $R_f = 0,42$ (CH₂Cl₂:MeOH= 8:2)

IR (KBr) [ν /cm⁻¹]: 3497, 2976, 2946, 1725, 1626, 1532, 1456, 1364, 1346, 1317, 1281, 1175, 1112, 1082, 1055, 1034, 977, 956, 931, 901, 865, 776, 685, 634.

20

MS m/z (FAB): $MH^+ = 676$

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) [δ /ppm]

25

5,03 (13-H), 4,52 (9a-NCON'H), 4,41 (1'-H), 3,89 (3-H), 3,68 (5'-H), 3,47 (11-H), 3,62 (5-H), 3,41 (9-Ha), 3,32 (2'-H), 2,59 (2-H), 2,54 (3'-H), 2,28 (3'-N(CH₃)₂), 1,88 (14-Ha), 1,72 (4'-Ha), 1,57 (14-Hb), 1,56 (4-H), 1,32 (4'-Hb), 1,31 (N'C(CH₃)₃), 1,30 (2-CH₃), 1,28 (5'-CH₃), 1,24 (10-CH₃), 1,11 (12-CH₃), 1,05 (8-CH₃), 0,92 (4-CH₃), 0,88 (15-CH₃).

30

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) [δ /ppm]

177,7 (1-C), 158,7 (9a-NCONH), 105,9 (1'-C), 95,7 (5-C), 77,9 (13-C), 77,1 (12-C), 74,6 (11-C), 74,8 (3-C), 74,3 (6-C), 73,3 (9-C), 70,3 (5'-C), 69,2 (2'-C), 65,0 (3'-C), 50,8 (N'C(CH₃)₃), 44,6 (2-C), 41,1 (7-C), 40,0 (3'-N(CH₃)₂), 38,6 (4-C), 29,1 (N'C(CH₃)₃), 28,9 (8-C), 27,7 (4'-C), 26,2 (6-CH₃), 21,2 (14-C), 20,6 (5'-CH₃), 19,4 (8-CH₃), 16,5 (12-CH₃), 16,0 (2-CH₃), 12,2 (10-CH₃), 10,6 (15-CH₃), 7,8 (4-CH₃).

35

Ejemplo 4

3-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-(N'-bencilcarbamoil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A

40 A una solución de 3-decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A (1,00 g) en tolueno (20 ml) se añadió isocianato de bencilo (0,25 g). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se obtiene producto en bruto (1,18 g) mediante filtración del precipitado procedente de la mezcla de reacción.

45

La cristalización en una mezcla de acetona-éter de petróleo daba 0,82 g de producto del epígrafe cromatográficamente homogéneo con las siguientes constantes fisicoquímicas.

50 TLC

$R_f = 0,42$ (CH₂Cl₂:MeOH= 8:2)

IR (KBr) [ν /cm⁻¹]: 3404, 2975, 2936, 1731, 1625, 1529, 1454, 1384, 1349, 1319, 1274, 1172, 1111, 1091, 1049, 978, 957, 931, 900, 865, 837, 740, 700, 635.

55 MS m/z (ES):

$MH^+ = 710,6$

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) [δ /ppm]

60

7,35 (4''-H, 6''-H), 7,30 (3''-H, 7''-H), 7,24 (5''-H), 5,03 (13-H), 4,55 (1''-Ha), 4,48 (9a-NCON'H), 4,30 (1'-H), 4,30 (1''-Hb), 3,89 (3-H), 3,68 (5'-H), 3,51 (11-H), 3,62 (5-H), 3,41 (9-Ha), 3,30 (2'-H), 2,62 (2-H), 2,30 (3'-H), 2,27 (3'-N(CH₃)₂), 1,89 (14-Ha), 1,69 (4'-Ha), 1,58 (14-Hb), 1,56 (4-H), 1,28 (4'-Hb), 1,30 (2-CH₃), 1,27 (5'-CH₃), 1,32 (10-CH₃), 1,28 (6-CH₃), 1,10 (12-CH₃), 1,04(8-CH₃), 0,93 (4-CH₃), 0,89 (15-CH₃).

65

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) [δ /ppm]

176,9 (1-C), 159,6 (9a-NCONH), 139,4 (2''-C), 128,6 (4''-C, 6''-C), 127,3 (3''-C, 7''-C), 126,9 (5''-C), 105,7 (1'-C), 96,4 (5-C), 77,7 (13-C), 77,1 (12-C), 75,0 (11-C), 75,0 (3-C), 74,2 (6-C), 74,4 (9-C), 70,2 (5'-C), 69,2 (2'-C),

ES 2 274 453 T3

64,8 (3'-C), 44,7 (2-C), 44,6 (1''-C), 44,6 (7-C), 40,0 (3'-N-(CH₃)₂), 38,4 (4-C), 27,5 (4'-C), 25,3 (6-CH₃), 21,3 (14-C), 20,7 (5'-CH₃), 19,7 (8-CH₃), 16,7 (12-CH₃), 15,9 (2-CH₃), 12,2 (10-CH₃), 10,4 (15-CH₃), 7,6 (4-CH₃).

5 Ejemplo 5

3-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[N'-(3-trifluorometilfenil)carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

A una solución de 3-decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A (1,00 g) en tolueno (20 ml) se añadió isocianato de 3-trifluorometilfenilo (0,33 g).

La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y se obtienen 1,30 g de producto en bruto.

La cristalización en una mezcla de éter etílico-éter de petróleo daba 0,98 g de producto del epígrafe cromatográficamente homogéneo con las siguientes constantes fisicoquímicas.

TLC $R_f = 0,51$ (CH₂Cl₂:MeOH= 8:2)

IR (KBr) [ν /cm⁻¹]: 3451, 2975, 2935, 1727, 1704, 1659, 1548, 1494, 1449, 1384, 1336, 1258, 1167, 1125, 1072, 1049, 979, 957, 933, 901, 864, 835, 794, 758, 699, 659.

MS m/z (ES): $MH^+ = 764,6$

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) [δ /ppm]

7,70 (2''-H), 7,58 (6''-H), 7,35 (5''-H), 7,23 (4''-H), 4,82 (13-H), 4,62 (9a-NCON'H), 4,35 (1'-H), 3,87 (3-H), 3,62 (5'-H), 3,62 (5-H), 3,51 (11-H), 3,41 (9-Ha), 3,30 (2'-H), 2,66 (2-H), 2,50 (3'-H), 2,26 (3'-N(CH₃)₂), 1,88 (14-Ha), 1,71 (4'-Ha), 1,58 (14-Hb), 1,56 (4-H), 1,28 (6-CH₃), 1,28 (2-CH₃), 1,31 (4'-Hb), 1,27 (5'-CH₃), 1,24 (10-CH₃), 1,10 (12-CH₃), 1,04 (8-CH₃), 0,92 (4-CH₃), 0,88 (15-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) [δ /ppm]

176,8 (1-C), 156,6 (9a-NCONH), 140,0 (1''-C), 131,3 (3''-C), 129,2 (5''-C), 122,3 (6''-C), 118,9 (4''-C), 115,8 (2''-C), 106,1 (1'-C), 96,5 (5-C), 78,8 (13-C), 77,1 (12-C), 75,7 (3-C), 74,8 (9-C), 74,7 (6-C), 74,6 (11-C), 70,6 (5'-C), 69,4 (2'-C), 65,2 (3'-C), 45,2 (2-C), 40,2 (3'-N-(CH₃)₂), 38,8 (4-C), 27,9 (4'-C), 21,5 (14-C), 20,9 (5'-CH), 20,0 (8-CH₃), 16,8 (12-CH₃), 16,1 (2-CH₃), 13,8 (10-CH₃), 10,9 (15-CH₃), 7,7 (4-CH₃).

40 Ejemplo 6

3-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[N'-(2-trifluorometilfenil)carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

A una solución de 3-decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A (1,00 g) en tolueno (20 ml) se añadió isocianato de 2-trifluorometilfenilo (0,35 g).

La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y se obtienen 1,29 g de producto en bruto.

La cristalización en una mezcla de éter etílico-éter de petróleo daba 0,84 g de producto del epígrafe cromatográficamente homogéneo con las siguientes constantes fisicoquímicas:

TLC $R_f = 0,69$ (CH₂Cl₂:MeOH= 8:2)

IR (KBr) [ν /cm⁻¹]: 3458,2975,2940,2879,2786, 1727,1658, 1591, 1536, 1457, 1384, 1322, 1282, 1244, 1171, 1112, 1035, 979, 956, 934, 901, 864, 834, 762, 702.

MS m/z (FAB): $MH^+ = 764,3$

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) [δ /ppm]

8,01 (6''-H), 7,55 (3''-H), 7,26 (4''-H), 7,16 (5''-H), 4,98 (13-H), 4,62 (9a-NCON'H), 4,38 (1'-H), 3,90 (3-H), 3,65 (5'-H), 3,64 (5-H), 3,61 (11-H), 3,31 (2'-H), 2,64 (2-H), 2,52 (3'-H), 2,27 (3'-N(CH₃)₂), 1,91 (14-Ha), 1,72 (4'-Ha), 1,57 (14-Hb), 1,56 (4-H), 1,35 (10-CH₃), 1,32 (2-CH₃), 1,28 (6-CH₃), 1,31 (4'-Hb), 1,24 (5'-CH₃), 1,15 (12-CH₃), 1,10 (8-CH₃), 0,96 (4-CH₃), 0,91 (15-CH₃).

ES 2 274 453 T3

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) [δ/ppm]

177,3 (1-C), 157,0 (9a-NCONH), 136,4 (1''-C), 132,5 (3''-C), 125,7 (5''-C), 125,1 (4''-C), 123,4 (6''-C), 105,9 (1'-C), 82,9 (5-C), 77,9 (13-C), 74,4 (12-C), 75,2 (3-C), 74,4 (6-C), 73,8 (11-C), 70,4 (5'-C), 69,2 (2'-C), 64,9 (3'-C), 44,7 (2-C), 39,9 (3'-N-(CH₃)₂), 38,6 (4-C), 27,6 (4'-C), 21,3 (14-C), 20,7 (5'-CH₃), 19,1 (8-CH₃), 16,6 (12-CH₃), 15,9 (2-CH₃), 12,5 (10-CH₃), 10,5 (15-CH₃), 7,7 (4-CH₃).

Ejemplo 7

3-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[N'-(3-trifluorometilfenil)tiocarbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

A una solución de 3-decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A (1,00 g) en tolueno (20 ml) se añadió isocianato de 3-trifluorometilfenilo (0,35 g).

La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se obtiene producto en bruto (1,18 g) mediante filtración del precipitado procedente de la mezcla de reacción.

La cristalización en una mezcla de acetona-éter de petróleo daba 0,92 g de producto del epígrafe cromatográficamente homogéneo con las siguientes constantes fisicoquímicas:

TLC $R_f = 0,60$ (CH₂Cl₂:MeOH= 8:2)

IR (KBr) [ν/cm⁻¹]: 3449, 2975, 2937, 1708, 1600, 1547, 1494, 1452, 1384, 1328, 1255, 1164, 1116, 1073, 1019, 980, 956, 885, 862, 793, 735, 696.

MS m/z (FAB): MH⁺ = 780

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) [δ/ppm]

7,68 (2''-H), 7,42 (6''-H), 7,26 (5''-H), 7,18 (4''-H), 4,82 (13-H), 4,61 (9a-NCON'H), 4,40 (1'-H), 3,90 (3-H), 3,66 (5'-H), 3,57 (5-H), 3,49 (11-H), 3,31 (2'-H), 2,69 (2-H), 2,52 (3'-H), 2,27 (3'-N(CH₃)₂), 1,95 (14-Ha), 1,69 (4'-Ha), 1,62 (14-Hb), 1,53 (4-H), 1,34 (2-CH₃), 1,28 (6-CH₃), 1,34 (4'-Hb), 1,28 (5'-CH₃), 1,25 (10-CH₃), 1,21 (12-CH₃), 1,08 (8-CH₃), 0,98 (4-CH₃), 0,94 (15-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) [δ/ppm]

183,2 (9a-NCONH), 177,6 (1-C), 140,4 (1''-C), 130,5 (3''-C), 130,2 (5''-C), 128,1 (6''-C), 125,2 (4''-C), 123,6 (2''-C), 105,2 (1'-C), 94,9 (5-C), 79,3 (3-C), 77,7 (13-C), 77,2 (12-C), 73,5 (9-C), 73,6 (6-C), 73,4 (11-C), 70,6 (5'-C), 69,5 (2'-C), 65,2 (3'-C), 44,5 (2-C), 41,1 (7-C), 40,2 (3'-N(CH₃)₂), 38,8 (4-C), 28,1 (8-C), 27,9 (4'-C), 25,9 (6-CH₃), 21,0 (14-C), 21,0 (5'-CH₃), 18,9 (8-CH₃), 16,6 (12-CH₃), 16,1 (2-CH₃), 12,8 (10-CH₃), 10,8 (15-CH₃), 7,6 (4-CH₃).

Ejemplo 8

3-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-(N'-benciltiocarbamoil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A

A una solución de 3-decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A (1,00 g) en tolueno (20 ml) se añadió isotiocianato de bencilo (0,38 g). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y se obtienen 1,35 g de producto en bruto.

La cristalización en una mezcla de éter etílico-éter de petróleo daba 1,06 g de producto del epígrafe cromatográficamente homogéneo con las siguientes constantes fisicoquímicas:

TLC $R_f = 0,40$ (CH₂Cl₂:MeOH= 8:2)

IR (KBr) [ν/cm⁻¹]: 3448, 2974, 2938, 1703, 1528, 1456, 1384, 1323, 1283, 1178, 1109, 1073, 1020, 978, 955, 934, 862, 825, 759, 699.

MS m/z (ES): MH⁺ = 726.5

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) [δ/ppm]

7,34 (4''-H, 6''-H), 7,30 (3''-H, 7''-H), 7,27 (5''-H), 4,64 (9a-NCSN'H), 4,57 (13-H), 4,39 (1'-H), 3,89 (3-H), 3,67 (5'-H), 3,67 (5-H), 3,51 (11-H), 3,31 (2'-H), 2,64 (2-H), 2,55 (3'-H), 2,28 (3'-N(CH₃)₂), 1,93 (14-Ha), 1,73 (4'-Ha),

ES 2 274 453 T3

1,62 (14-Hb), 1,56 (4-H), 1,34 (2-CH₃), 1,27 (4'-Hb), 1,27 (5'-CH₃), 1,27 (10-CH₃), 1,25 (12-CH₃), 0,94 (8-CH₃), 0,87 (4-CH₃), 0,86 (15-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) [δ/ppm]

189,2 (9a-NCSNH), 179,5 (1-C), 137,5 (2''-C), 128,6 (4''-C, 6''-C), 128,2 (3''-C, 7''-C), 127,6 (5''-C), 105,9 (1'-C), 93,9 (5-C), 78,7 (13-C), 75,1 (12-C), 75,2 (6-C), 74,6 (3-C), 73,9 (11-C), 70,1 (5'-C), 69,5 (2'-C), 65,2 (3'-C), 50,8 (1''-C), 44,1 (2-C), 40,2 (3'-N-(CH₃)₂), 44,4 (4-C), 27,9 (4'-C), 21,1 (14-C), 20,9 (5'-CH₃), 19,0 (8-Me), 16,7 (12-CH₃), 16,5 (2-CH₃), 12,3 (10-CH₃), 11,3 (15-CH₃), 8,3 (4-CH₃).

Ejemplo 9

3-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[N'-2,4-diclorofenil]carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

A una solución de 3-decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A (3,00 g) en tolueno (50 ml) se añadió isocianato de 2,4-diclorofenilo (1,07 g). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y se obtienen 3,80 g de producto en bruto.

La cristalización en una mezcla de éter etílico-éter de petróleo daba 4,26 g de producto del epígrafe cromatográficamente homogéneo con las siguientes constantes fisicoquímicas:

TLC $R_f = 0,63$ (CH₂Cl₂:MeOH= 8:2)

IR (KBr) [ν /cm⁻¹]: 3428, 2973, 2934, 2878, 1718, 1659, 1580, 1517, 1459, 1382, 1345, 1297, 1229, 1176, 1110, 1086, 1048, 978, 955, 932, 901, 866, 825, 759, 731, 696, 631.

MS m/z (ES): $MH^+ = 764,5$

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) [δ/ppm]

8,17 (6''-H), 7,33 (3''-H), 7,17 (5''-H), 4,71 (13-H), 4,57 (9a-NCON'H), 4,40 (1'-H), 4,10 (5-H), 3,89 (3-H), 3,89 (5'-H), 3,32 (2'-H), 2,62 (2-H), 2,60 (3'-H), 2,30 (3'-N(CH₃)₂), 1,93 (14-Ha), 1,76 (4'-Ha), 1,57 (14-Hb), 1,56 (4-H), 1,53 (12-CH₃), 1,36 (10-CH₃), 1,31 (2-CH₃), 1,29 (4'-Hb), 1,29 (8-CH₃), 1,27 (5'-CH₃), 0,94 (4-CH₃), 0,90 (15-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) [δ/ppm]

177,2 (1-C), 156,4 (9a-NCONH), 134,7 (1''-C), 128,4 (3''-C), 127,6 (2''-C), 125,3 (5''-C), 123,2 (4''-C), 105,9 (1'-C), 78,2 (13-C), 75,9 (3-C), 70,5 (5'-C), 69,5 (2'-C), 65,2 (3'-C), 44,9 (2-C), 40,2 (3'-N-(CH₃)₂), 38,8 (4-C), 28,1 (4'-C), 28,0 (8-C), 21,5 (14-C), 20,9 (5'-CH₃), 19,4 (6-CH₃), 16,8 (12-CH₃), 16,2 (2-CH₃), 12,9 (10-CH₃), 10,9 (15-CH₃), 8,0 (4-CH₃).

Ejemplo 10

3-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[N'-aliltiocarbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

A una solución de 3-decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A (1,00 g) en tolueno (20 ml) se añadió isotiocianato de alilo (0,19 g). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y se obtienen 1,20 g de producto en bruto.

La cristalización en una mezcla de éter etílico-éter de petróleo daba 0,72 g de producto del epígrafe cromatográficamente homogéneo con las siguientes constantes fisicoquímicas:

TLC $R_f = 0,68$ (CH₂Cl₂:MeOH= 8:2)

IR (KBr) [ν /cm⁻¹]: 3451, 2974, 2938, 2878, 1704, 1644, 1520, 1456, 1384, 1321, 1286, 1178, 1110, 1074, 1048, 1019, 978, 955, 934, 862, 833, 762, 632.

MS m/z (ES): $MH^+ = 676,4$

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) [δ/ppm]

5,94 (2''-H), 5,29 (3''-Ha), 5,20 (3''-Hb), 4,57 (13-H), 4,41 (1'-H), 4,37 (9a-NCSN'H), 4,34 (1''-Ha), 4,21 (1''-Hb), 3,90 (3-H), 3,69 (5'-H), 3,78 (5-H), 3,32 (2'-H), 2,64 (2-H), 2,54 (3'-H), 2,28 (3'-N(CH₃)₂), 1,92 (14-Ha), 1,70

ES 2 274 453 T3

(4'-Ha), 1,60 (14-Hb), 1,52 (4-H), 1,34 (4'-Hb), 1,35 (2-CH₃), 1,28 (5'-CH₃), 1,28 (6-CH₃), 1,26 (10-CH₃), 1,24 (12-CH₃), 1,12 (8-CH₃), 0,95 (4-CH₃), 0,94 (15-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) [δ /ppm]

189,3 (1-C), 179,7 (9a-NCSNH), 133,6 (2''-C), 117,8 (3''-C), 106,0 (1'-C), 95,0 (5-C), 78,6 (13-C), 75,1 (12-C), 75,1 (6-C), 74,8 (3-C), 73,8 (11-C), 70,4 (5'-C), 69,3 (2'-C), 65,4 (3'-C), 48,8 (1''-C), 44,2 (2-C), 39,9 (3'-N-(CH₃)₂), 38,9 (4-C), 27,6 (4'-C), 20,7 (14-C), 20,6 (5'-CH₃), 18,7 (8-CH₃), 16,4 (12-CH₃), 16,2 (2-CH₃), 12,1 (10-CH₃), 10,9 (15-CH₃), 7,9 (4-CH₃).

Ejemplo 11

2'-O-Acetil-3-decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-(N'-isopropilcarbamoil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A

A una solución de 3-decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-(N'-isopropilcarbamoil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A (1,00 g) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadieron NaHCO₃ (1,01 g) y anhídrido de ácido acético (173 μ l) y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ sobre la mezcla de reacción, las capas se separaron y la acuosa se extrajo dos veces más con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se enjuagaron con solución saturada de NaHCO₃ y agua y se evaporaron dando el producto del epígrafe (1,10 g) con las siguientes constantes fisicoquímicas:

TLC $R_f = 0,71$ (CH₂Cl₂:MeOH= 8:2).

IR (KBr) [ν cm⁻¹): 3423, 2974, 2938, 2878, 1735, 1624, 1560, 1522, 1459, 1376, 1252, 1169, 1109, 1058, 987, 956, 901, 834, 771, 670.

MS m/z (ES): MH⁺ = 704,2.

Ejemplo 12

2'-O-Acetil-3-O-mesil-3-decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-(N'-isopropilcarbamoil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A

A una solución de 2'-O-acetil-3-decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-(N'-isopropilcarbamoil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A (1,00 g) en piridina (5 ml) se añadió anhídrido de metilsulfonilo (0,30 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó y el residuo de disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml). Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se enjuagaron con NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre K₂CO₃ y se evaporaron dando 0,87 g de producto en bruto con las siguientes constantes fisicoquímicas:

TLC $R_f = 0,43$ (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 6:1: 0.1).

IR (KBr) [ν cm⁻¹): 3422, 3065, 2972, 2876, 1735, 1637, 1618, 1535, 1487, 1459, 1377, 1330, 1240, 1206, 1193, 1059, 1004, 785, 773, 755, 682, 609.

MS m/z (ES): MH⁺ = 783,2

Ejemplo 13

3-Decladinosil-3,6-hemicetal-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-(N'-isopropilcarbamoil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A

A una solución de 2'-O-acetil-3-decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-(N'-isopropilcarbamoil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A (1,50 g) del Ejemplo 11. en CH₂Cl₂ (30 ml) se añadieron dimetilsulfóxido (2,00 ml) y N,N-dimetilaminopropil-etil-carbodiimida (2,30 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 15°C y, a continuación, manteniendo la temperatura constante, se añadió gota a gota durante 30 minutos solución de trifluoroacetato de piridinio (2,30 g) en CH₂Cl₂ (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a de 15°C hasta temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. Se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de NaCl (40 ml) y el valor del pH se ajustó hasta pH 9,5. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se enjuagaron con salmuera, NaHCO₃ y agua, se secaron sobre K₂CO₃ y se evaporaron dando 1,36 g del producto en bruto que se disuelve en MeOH (50 ml) y se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de baja presión en una columna de gel de sílice usando el sistema CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 90:3:0,3. La combinación y la evaporación de las fracciones cromatográficamente homogéneas daban el producto del epígrafe (0,313 g) con las siguientes constantes fisicoquímicas:

ES 2 274 453 T3

TLC $R_f = 0.51$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} = 90:9:0.5$).

IR (KBr) [νcm^{-1}]: 3373, 2968, 2936, 2877, 1728, 1716, 1615, 1526, 1520, 1456, 1384, 1261, 1181, 1099, 1031, 961, 864, 799, 737.

5

MS m/z (ES): $\text{MH}^+ = 660,6$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) [δ/ppm]

10 4,91 (13-H), 4,21 (1'-H), 4,20 (9a-NCON'H), 3,96 (1''-H), 3,63 (11-H), 3,53 (5'-H), 3,78 (5-H), 3,26 (2'-H), 2,64 (2-H), 2,59 (10-H), 2,54 (3'-H), 2,32 (3'-N(CH₃)₂), 2,08 (4-H), 2,06 (8-H), 1,82 (14-Ha), 1,73 (4'-Ha), 1,62 (14-Hb), 1,48 (7-Ha), 1,39 (6-CH₃), 1,36 (7-Hb), 1,28 (10-CH₃), 1,27 (4'-Hb), 1,24 (5'-CH₃), 1,24 (4-CH₃), 1,15 (12-CH₃), 1,13 (1''-(CH₃)₂), 0,97 (8-CH₃), 0,96 (2-CH₃), 0,87 (15-CH₃).

15 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) [δ/ppm]

20 176,4 (1-C), 157,4 (9a-NCONH), 103,7 (1'-C), 103,1 (3-C), 94,2 (5-C), 83,8 (6-C), 83,3 (11-C), 79,0 (13-C), 75,4 (12-C), 69,7 (5'-C), 69,6 (2'-C), 65,4 (3'-C), 49,2 (2-C), 48,3 (4-C), 46,5 (10-C), 42,6 (1''-C), 41,4 (7-C), 40,4 (3'-N(CH₃)₂), 29,0 (4'-C), 28,8 (8-C), 26,3 (6-CH₃), 23,6 (1''-(CH₃)₂), 21,6 (14-C), 21,2 (5'-CH₃), 21,2 (8-CH₃), 17,7 (12-CH₃), 14,3 (10-CH₃), 13,9 (2-CH₃), 12,9 (4-CH₃), 10,8 (15-CH₃).

Ejemplo 14

25 *3-Decladinosil-3,6-éter cíclico-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-(N'-isopropilcarbamoil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A*

30 A una solución de 2'-O-acetil-3-O-metil-3-decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-(N'-isopropilcarbamoil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A del Ejemplo 12. (0,80 g) en DMF/THF (3,5 ml/1 ml) se añadió suspensión (60%) de NaH en aceite mineral (163 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 horas y 20 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml), se añadió EtOAc (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se enjuagaron con NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre K₂CO₃ y se evaporaron dando 0,53 g de producto. El producto obtenido se disolvió en MeOH (20 ml) y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando el sistema $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} = 90:3:0,3$. La combinación y la evaporación de las fracciones cromatográficamente homogéneas daban el producto del epígrafe (0,17 g) con las siguientes constantes fisicoquímicas:

40 TLC $R_f = 0,32$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} = 90:9:0,5$).

IR (KBr) [νcm^{-1}]: 3428, 2972, 2938, 2876, 1735, 1619, 1528, 1459, 1383, 1330, 1270, 1179, 1144, 1073, 1051, 1030, 961, 893, 535, 799, 759, 635.

45 MS m/z (ES): $\text{MH}^+ = 644,2$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) [δ/ppm]

50 4,90 (13-H), 4,24 (1'-H), 4,20 (9a-NCON'H), 3,95 (1''-H), 3,83 (11-H), 3,64 (3-H), 3,55 (5'-H), 3,57 (5-H), 3,33 (2'-H), 3,25 (9-Ha), 2,92 (9-Hb), 2,76 (3'-H), 2,57 (2-H); 2,45 (3'-N(CH₃)₂), 2,06 (8-H), 2,04 (4-H), 1,92 (4'-Ha), 1,83 (14-Ha), 1,64 (14-Hb), 1,64 (7-Ha), 1,33 (4'-Hb), 1,29 (7-Hb), 1,28 (10-CH₃), 1,26 (5'-CH₃), 1,24 (4-CH₃), 1,23 (6-CH₃), 1,19 (2-CH₃), 1,14 (12-CH₃), 1,13 (1''-(CH₃)₂), 0,96 (8-CH₃), 0,88 (15-CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) [δ/ppm]

55 176,6 (1-C), 157,8 (9a-NCONH), 103,9 (1'-C), 93,4 (5-C), 84,0 (6-C), 83,6 (3-C), 78,7 (13-C), 75,5 (12-C), 69,5 (2'-C), 69,4 (5'-C), 65,4 (3'-C), 46,5 (2-C), 45,7 (4-C), 42,6 (1''-C), 40,5 (3'-N(CH₃)₂), 40,3 (7-C), 30,1 (4'-C), 28,9 (8-C), 23,6 (1''-(CH₃)₂), 23,1 (6-CH₃), 21,7 (14-C), 21,3 (8-CH₃), 21,1 (5'-CH₃), 18,0 (12-CH₃), 18,0 (4-CH₃), 14,3 (2-CH₃), 12,8 (10-CH₃), 11,0 (15-CH₃).

60

Ejemplo 15

65 *3-Decladinosil-3-O-(4-nitrofenil)acil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-(N'-isopropilcarbamoil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A*

A una solución de ácido 4-nitrofenilacético (0,85 g) en CH_2Cl_2 seco (25 ml) se añadió TEA (0,65 ml) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 2-5°C. Se añadió cloruro de pivaloflo (0,57 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A una mezcla de reacción se añadieron piridina (1,27 ml) y la solución de 2'-O-acetil-3-

ES 2 274 453 T3

decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-(N'-isopropilcarbamoil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A del Ejemplo 11 (1,00 g) en CH₂Cl₂ seco (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces más con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se enjuagaron con salmuera, se secaron sobre K₂CO₃ y se evaporaron dando 1,429 g de producto aceitoso. El producto obtenido se disolvió en MeOH (50 ml) y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente.

El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando el sistema CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 90:3: 0,3. La combinación y la evaporación de las fracciones cromatográficamente homogéneas daban el producto el epígrafe (0,45 g) con las siguientes constantes fisicoquímicas:

TLC $R_f = 0,40$ (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 90:9: 0,5).

IR (KBr) [νcm⁻¹]: 3449, 2975, 2939, 2877, 2791, 1741, 1626, 1604, 1523, 1459, 1382, 1347, 1255, 1167, 1111, 1075, 1051, 1032, 984, 959, 856, 767, 728, 687.

MS m/z (ES): MH⁺ = 825

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) [δ/ppm]

8,21 (4'''-H, 6'''-H), 7,54 (3'''-H, 7'''-H), 5,43 (3-H), 5,06 (13-H), 4,42 (9a-NCON'H), 4,23 (1'-H), 3,92 (1'''-H), 3,60 (5-H), 3,49 (5'-H), 3,26 (2'-H), 2,68 (2-H), 2,45 (3'-H), 2,29 (3'-N(CH₃)₂), 2,20 (8-H), 1,95 (14-Ha), 1,90 (4-H), 1,66 (4'-Ha), 1,50 (14-Hb), 1,32 (6-CH₃), 1,26 (4'-Hb), 1,29 (10-CH₃), 1,22 (5'-CH₃), 1,17 (12-CH₃), 1,05 (4-CH₃), 0,95 (2-CH₃), 1,15 (1''-(CH₃)₂), 1,08 (8-CH₃), 0,87 (15-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) [δ/ppm]

174,7 (1-C), 169,9 (1''-CO), 158,7 (9a-NCONH), 147,1 (5'''-C), 141,5 (2'''-C), 130,5 (3'''-C, 7'''-C), 123,6 (2'''-C, 6'''-C), 103,4 (1'-C), 88,3 (5-C), 78,1 (13-C), 74,5 (3-C), 74,2 (6-C), 70,4 (2'-C), 69,8 (5'-C), 65,4 (3'-C), 44,6 (2-C), 41,3 (1'''-C), 38,4 (4-C), 48,7 (1''-C), 41,3 (7-C), 40,2 (3'-N(CH₃)₂), 28,7 (4'-C), 27,8 (8-C), 27,4 (6-CH₃), 23,2 (1''-(CH₃)₂), 21,7 (14-C), 20,7 (8-CH₃), 20,8 (5'-CH₃), 16,9 (12-CH₃), 15,2 (2-CH₃), 12,5 (10-CH₃), 11,0 (15-CH₃), 8,9 (4-CH₃).

Ejemplo 16

2'-O-Acetil-3-decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[N'-(2,4-diclorofenil)carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

A una solución de 3-decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[N'-(2,4-diclorofenil)carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A (6,60 g) en CH₂Cl₂ (250 ml) se añadieron NaHCO₃ (3,25 g) y anhídrido de ácido acético (895 μl) y se agitó a continuación durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ a la mezcla de reacción, las capas se separaron y la acuosa se extrajo dos veces más con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se enjuagaron con solución saturada de NaHCO₃ y agua y se evaporaron dando el producto del epígrafe (6,30 g) con las siguientes constantes fisicoquímicas:

TLC $R_f = 0,33$ (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 90:9: 1,5).

IR (KBr) [νcm⁻¹]: 3545, 3448, 3393, 2972, 2940, 2882, 2831, 2787, 1727, 1638, 1586, 1522, 1490, 1460, 1382, 1335, 1309, 1298, 1247, 1201, 1166, 1100, 1057, 1036, 1006, 985, 947, 893, 864, 817, 756, 702, 669, 620.

MS m/z (ES): MH⁺ = 806,16.

Ejemplo 17

2'-O-Acetil-3-O-metil-3-decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[N'-(2,4-diclorofenil)carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

A una solución de 2'-O-Acetil-3-decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[N'-(2,4-diclorofenil)carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A (1,50 g) en piridina (60 ml) se añadió anhídrido de metilsulfonilo (1,16 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (50 ml). Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se enjuagaron con NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre K₂CO₃ y se evaporaron dando 1,62 g de producto en bruto con las siguientes constantes fisicoquímicas:

ES 2 274 453 T3

TLC $R_f = 0,69$ (acetato de etilo:hexano:dietilamina = 10:10: 2).

IR (KBr) [vcm^{-1}]: 3448, 3058, 2935, 1735, 1655, 1637, 1603, 1560, 1528, 1486, 1376, 1332, 1240, 1208, 1193, 1097, 1059, 1001, 916, 822, 785, 773, 753, 681,609.

MS m/z (ES): $\text{MH}^+ = 884,05$.

Ejemplo 18

3-Decladinosil-3,6-hemicetal-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[N'-(2,4-diclorofenil)carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

A una solución de 2'-O-acetil-3-decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[N'-(2,4-diclorofenil)carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A (2,00 g) del Ejemplo 16. en CH_2Cl_2 (30 ml) se añadieron dimetilsulfóxido (2,66 ml) y N,N-dimetil-aminopropil-etil-carbodiimida (2,85 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 15°C y, a continuación, manteniendo la temperatura constante, se añadió gota a gota durante 30 minutos solución de trifluoroacetato de piridinio (2,15 g) en CH_2Cl_2 (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a 15°C hasta temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. Se añadió a la mezcla de reacción acuosa saturada de NaCl (40 ml) y el valor del pH se ajustó hasta pH 9,5. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se enjuagaron con salmuera NaHCO_3 y agua, se secaron sobre K_2CO_3 y se evaporaron dando 1,10 del producto en bruto que se disuelve en MeOH (50 ml) y se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de baja presión en una columna de gel de sílice usando el sistema CH_2Cl_2 :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH} = 90:3:0,3$. La combinación y la evaporación de las fracciones cromatográficamente homogéneas daban el producto del epígrafe (0,516 g) con las siguientes constantes fisicoquímicas:

TLC $R_f = 0,60$ (CH_2Cl_2 :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH} = 90:9: 0,5$).

IR (KBr) [vcm^{-1}]: 3448, 2974, 2938, 2877, 2782, 1720, 1667, 1580, 1512, 1460, 1384, 1324, 1299, 1231, 1195, 1115, 1099, 1072, 1049, 962, 862, 823.

MS m/z (ES): $\text{MH}^+ = 762,12$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) [δ/ppm]

8,14 (6''-H), 7,32 (3''-H), 7,19 (5''-H), 4,91 (13-H), 4,36 (9a-NCON'H), 4,21 (1'-H), 3,80 (5-H), 3,63 (11-H), 3,51 (5'-H), 3,23 (2'-H), 2,59 (10-H), 2,56 (2-H), 2,49 (3'-H), 2,27 (3'-N(CH_3) $_2$), 2,20 (8-H), 2,09 (4-H), 1,83 (14-Ha), 1,68 (4'-Ha), 1,62 (14-Hb), 1,55 (7-Ha), 1,47 (7-Hb), 1,42 (6- CH_3), 1,30 (2- CH_3), 1,26 (4'-Hb), 1,26 (5'- CH_3), 1,24 (4- CH_3), 1,21 (12- CH_3), 1,19 (10- CH_3), 1,07 (8- CH_3), 0,88 (15- CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) [δ/ppm]

177,4 (1-C), 128,3 (3''-CO), 154,8 (9a-NCONH), 134,8 (1'''-C), 127,1 (2'''-C), 122,7 (4'''-C, 7'''-C), 121,9 (6'''-C, 6'''-C), 106,2 (1-C), 83,6 (5-C), 83,3 (11-C), 79,0 (13-C), 75,6 (12-C), 69,7 (2'-C), 69,6 (5'-C), 65,5 (3'-C), 49,2 (2-C), 48,4 (4'''-C), 103,3 (3-C), 94,2 (51''-C), 41,4 (10-C), 40,3 (3'-N(CH_3) $_2$), 28,6 (4'-C), 28,4 (8-C), 21,6 (14- CH_3), 12,9 (4''-13,8 (CH_3)10,9 152), 127,3 (-C), 46,3 (8- CH_3), 23,3 (5'- CH_3), 26,4 (6- CH_3), 21,5 (- CH_3), 17,7 (12- CH_3), 16,8 (12- CH_3), 14,2 (10- CH_3).

Ejemplo 19

3-Decladinosil-3,6-éter cíclico-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[N'-(2,4-diclorofenil)-carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

A una solución de 2'-O-acetil-3-O-mesil-3-decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[N'-(2,4-diclorofenil)carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A del Ejemplo 12. (1,50 g) en DMF/THF (57 ml/19 ml) se añadió suspensión (60%) de NaH en aceite mineral (270 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 horas y 20 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO_3 (30 ml), se añadió EtOAc (30 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extajo dos veces más con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se enjuagaron con NaHCO_3 y salmuera, se secaron sobre K_2CO_3 y se evaporaron dando 1,25 g de producto. El producto obtenido se disolvió en MeOH (20 ml) y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando el sistema CH_2Cl_2 :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH} = 90:3:0,3$. La combinación y la evaporación de las fracciones cromatográficamente homogéneas daban el producto del epígrafe (0,27 g) con las siguientes constantes fisicoquímicas:

ES 2 274 453 T3

TLC $R_f = 0,42$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} = 90:9:0,5$).

IR (KBr) [νcm^{-1}]: 3448, 2971, 2936, 2875, 2782, 1736, 1670, 1579, 1510, 1460, 1383, 1327, 1299, 1260, 1177, 1142, 1115, 1099, 1072, 1047, 961, 890, 861, 829, 763, 670, 630.

5

MS m/z (ES): $\text{MH}^+ = 746,02$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) [δ/ppm]

10 8,17 (6''-H), 7,32 (3''-H), 7,18 (5''-H), 4,91 (13-H), 4,23 (9a-NCON'H), 4,20 (1'-H), 3,88 (11-H), 3,56 (5-H), 3,51 (5'-H), 3,18 (2'-H), 2,59 (2-H), 2,52 (3'-H), 2,29 (3'-N(CH₃)₂), 2,18 (8-H), 2,06 (4-H), 1,84 (14-Ha), 1,71 (14-Hb), 1,69 (4'-Ha), 1,63 (7-Ha), 1,44 (4'-Hb), 1,28 (10-CH₃), 1,27 (7-Hb), 1,25 (6-CH₃), 1,23 (4-CH₃), 1,21 (5'-CH₃), 1,20 (2-CH₃), 1,13 (12-CH₃), 1,06 (8-CH₃), 0,89 (15-CH₃).

15 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) [δ/ppm]

20 176,1 (1-C), 154,2 (9a-NCONH), 134,4 (1''-C), 127,6 (3''-C), 127,1 (5''-C), 126,4 (2''-C), 122,1 (4''-C), 121,2 (6''-C), 104,3 (1'-C), 93,4 (5-C), 83,3 (11-C), 83,2 (6-C), 82,8 (3-C), 79,1 (13-C), 74,9 (12-C), 69,1 (5'-C), 69,0 (2'-C), 64,9 (3'-C), 45,7 (2-C), 45,2 (4-C), 40,1 (7-C), 39,7 (3'-N-(CH₃)₂), 30,0 (4'-C), 29,2 (8-C), 21,2 (14-C), 21,0 (5'-CH₃), 22,7 (6-CH₃), 20,9 (8-CH₃), 12,6 (4-CH₃), 17,0 (12-CH₃), 12,8 (10-CH₃), 13,7 (2-CH₃), 10,4 (15-CH₃).

Ejemplo 20

25 *3-Decladinosil-3-O-(4-nitrofenil)acil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[N'-(2,4-diclorofenil)carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A*

30 A una solución de ácido 4-nitrofenilacético (0,74 g) en CH_2Cl_2 seco (25 ml) se añadió TEA (0,57 ml) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 2-5°C. Se añadió cloruro de pivaloilo (0,50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A una mezcla de reacción se añadieron piridina (1,1 ml) y la solución de 2'-O-acetil-3-decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[2,4N'-diclorofenil]carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A del Ejemplo 16 (1,00 g) en CH_2Cl_2 seco (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO_3 (30 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces más con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se enjuagaron con salmuera, se secaron sobre K_2CO_3 y se evaporaron dando 1,14 g de producto aceitoso. El producto obtenido se disolvió en MeOH (50 ml) y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando el sistema $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} = 90:3:0,3$. La combinación y la evaporación de las fracciones cromatográficamente homogéneas daban el producto del epígrafe (0,52 g) con las siguientes constantes fisicoquímicas:

40

TLC $R_f = 0,55$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} = 90:9:0,5$).

45 IR (KBr) [νcm^{-1}]: 3448, 2975, 2938, 2879, 2789, 1741, 1665, 1607, 1578, 1522, 1459, 1382, 1347, 1298, 1256, 1229, 1165, 1110, 1074, 1050, 983, 958, 857, 821, 731, 685, 669.

MS m/z (ES): $\text{MH}^+ = 927,2$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) [δ/ppm]

50

8,18 (4'''-H, 6'''-H), 8,13 (6''-H), 7,51 (3'''-H, 7'''-H), 7,32 (3''-H), 7,18 (5''-H), 5,36 (3-H), 5,03 (13-H), 4,42 (9a-NCON'H), 4,23 (1'-H), 3,80 (1'''-H), 3,69 (5-H), 3,49 (5'-H), 3,25 (2'-H), 2,68 (2-H), 2,45 (3'-H), 2,32 (3'-N(CH₃)₂), 2,29 (8-H), 1,92 (14-Ha), 1,92 (4-H), 1,66 (4'-Ha), 1,58 (7-Ha), 1,51 (14-Hb), 1,38 (10-CH₃), 1,32 (6-CH₃), 1,26 (7-Hb), 1,18 (4'-Hb), 1,24 (12-CH₃), 1,16 (5'-CH₃), 1,07 (8-CH₃), 0,95 (2-CH₃), 0,94 (4-CH₃), 0,85 (15-CH₃).

55

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) [δ/ppm]

60 174,9 (1-C), 169,9 (1''-CO), 154,9 (9a-NCONH), 147,2 (5'''-C), 141,3 (2'''-C), 134,8 (1''-C), 130,6 (3'''-C, 7'''-C), 128,5 (3''-C), 127,4 (2''-C, 5''-C), 123,7 (2'''-C, 6'''-C), 122,6 (4''-C), 122,2 (6''-C), 103,9 (1'-C), 88,3 (5-C), 77,6 (13-C), 74,3 (3-C), 74,2 (6-C), 70,5 (2'-C), 69,8 (5'-C), 65,5 (3'-C), 47,3 (4-C), 44,6 (2-C), 41,2 (1'''-C), 41,2 (7-C), 40,5 (3'-N(CH₃)₂), 29,1 (4'-C), 27,5 (8-C), 27,4 (6-CH₃), 22,0 (14-C), 21,1 (5'-CH₃), 21,0 (8-CH₃), 12,3 (12-CH₃), 13,1 (10-CH₃), 11,2 (15-CH₃), 3,2 (4-CH₃).

65

ES 2 274 453 T3

Ejemplo 21

3-Decladinosil-6-O-metil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-(N-isopropilcarbamoil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A

5 A una solución de 3-decladinosil-6-O-metil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A (0,20 g) en acetonitrilo (20 ml) se añadió isocianato de isopropilo (0,07 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y se obtienen 0,25 g de producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando el sistema (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 90:5:0,5). La combinación y la evaporación de las fracciones cromatográficamente homogéneas daban el producto del epígrafe
10 (0,128 g) con las siguientes constantes fisicoquímicas:

TLC $R_f = 0,54$ (CHCl₃:MeOH:NH₄OH = 6:1: 0,1).

15 IR (KBr) [νcm⁻¹]: 3424, 2975, 2937, 2877, 1732, 1687, 1627, 1562, 1525, 1460, 1379, 1270, 1166, 1112, 1080, 1053, 984, 958, 938, 896, 828, 766.

MS m/z (ES): MH⁺ = 676,8

20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) [δ/ppm]

5,16 (13-H), 4,44 (1'-H), 3,91 (1''-H), 3,65 (3-H), 3,73 (5-H), 3,53 (5'-H), 3,23 (2'-H), 3,14 (6-OCH₃), 2,61 (2-H), 2,48 (3'-H), 2,25 (3'-N(CH₃)₂), 1,82 (4-H), 1,91 (14a-H), 2,03 (8-H), 1,66 (4'a-H), 1,49 (14b-H), 1,35 (18-CH₃), 1,28 (16-CH₃), 1,25 (20-CH₃), 1,25 (5'-CH₃), 1,25 (4'b-H), 1,15 (1''-(CH₃)₂), 1,14 (21-CH₃), 1,05 (17-CH₃), 0,96 (19-CH₃), 0,88 (15-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) [δ/ppm]

30 175,8 (1-C), 155,1 (9a-NCONH), 106,6 (1'-C), 90,2 (5-C), 79,5 (6-C), 78,9 (3-C), 74,2 (11-C), 74,7 (12-C), 70,5 (2'-C), 70,0 (5'-C), 65,7 (3'-C), 49,8 (6-OCH₃), 44,8 (2-C), 42,7 (1''-C), 40,3 (3'-N-(CH₃)₂), 36,4 (4-C), 28,1 (4'-C), 27,5 (8-C), 23,6 (18-CH₃), 23,3 (1''-(CH₃)₂), 22,3 (14-C), 21,3 (5'-CH₃), 20,6 (19-CH₃), 16,9 (21-CH₃), 15,5 (16-CH₃), 12,6 (20-CH₃), 11,2 (15-CH₃), 7,7 (17-CH₃).

35 Ejemplo 22

2'-O-Acetil-3-decladinosil-6-O-metil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-(N-isopropilcarbamoil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A

40 A una solución de 3-decladinosil-6-O-metil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-(N-isopropilcarbamoil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A (1,08 g) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadieron NaHCO₃ (0,54 g) y anhídrido de ácido acético (166 μl) y se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ sobre la mezcla de reacción, las capas se separaron y la acuosa se extrajo dos veces más con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se enjuagaron con solución saturada de NaHCO₃ y agua y se evaporaron dando el producto del epígrafe (0,68 g) con las
45 siguientes constantes fisicoquímicas:

TLC $R_f = 0,57$ (CHCl₃:MeOH:NH₄OH = 6:1: 0,1).

50 IR (KBr) [νcm⁻¹]: 3431, 2974, 2937, 2876, 1734, 1629, 1524, 1459, 1376, 1243, 1167, 1083, 1058, 985, 957, 938, 904, 806, 671.

MS m/z (ES): MH⁺ = 718,22

55 Ejemplo 23

2'-O-Acetil-3-O-metil-6-O-metil-3-decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-(N-isopropilcarbamoil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A

60 A una solución de 2'-O-acetil-3-decladinosil-6-O-metil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-(N-isopropilcarbamoil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A (0,35 g) en piridina (15 ml) se añadió anhídrido de metilsulfonilo (0,30 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó y el residuo de disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml). Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo
65 dos veces más con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se enjuagaron con NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre K₂CO₃ y se evaporaron dando 0,36 g de producto en bruto con las siguientes constantes fisicoquímicas:

ES 2 274 453 T3

TLC $R_f = 0,76$ ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} = 6:1:0,1$).

IR (KBr) [vcm^{-1}]: 3427, 2975, 2932, 2877,2854, 1739, 1628, 1524, 1462, 1375, 1342, 1243, 1175, 1112, 1060, 958, 917, 830, 768, 707, 669.

MS m/z (ES): $\text{MH}^+ = 796,28$.

Ejemplo 24

3-Ceto-3-decladinosil-6-O-metil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-(N'-isopropilcarbamoil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A

A una solución de 2'-O-acetil-3-decladinosil-6-O-metil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-(N'-isopropilcarbamoil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A (0,18 g) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadieron dimetilsulfóxido (0,21 ml) y N,N-dimetil-amino-propil-etil-carbodiimida (0,28 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 15°C y, a continuación, manteniendo la temperatura constante, se añadió gota a gota durante 30 minutos solución de trifluoroacetato de piridinio (0,22 g) en CH_2Cl_2 (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a de 15°C hasta temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. Se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de NaCl (20 ml) y el valor del pH se ajustó hasta pH 9,5. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se enjuagaron con salmuera, NaHCO_3 y agua, se secaron sobre K_2CO_3 y se evaporaron dando 0,15 del producto en bruto que se disuelve en MeOH (20 ml) y se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de baja presión en una columna de gel de sílice usando el sistema $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} = 90:3:0,3$. La combinación y la evaporación de las fracciones cromatográficamente homogéneas daban el producto del epígrafe (0,074 g) con las siguientes constantes fisicoquímicas:

TLC $R_f = 0,32$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} = 90:9:0,5$).

IR (KBr) [vcm^{-1}]: 3428; 2936; 1741; 1629; 1520; 1458; 1378; 1260; 1172; 1111; 1077, 1050; 985; 810;

M m/z (ES): $\text{MH}^+ = 674,27$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) [δ/ppm]

5,11 (13-H), 4,42 (1'-H), 4,34 (5-H), 3,91 (1''-H), 3,82 (2-H), 3,63 (5'-H), 3,21 (2'-H), 3,12 (4-H), 2,99 (6-OCH₃), 2,57 (3'-H), 2,33 (3'-N(CH₃)₂), 2,04 (8-H), 1,94 (14a-H), 1,75 (4'-a-H), 1,54 (14b-H), 1,38 (18-CH₃), 1,33 (16-CH₃), 1,26 (20-CH₃), 1,27 (5'-CH₃), 1,27 (4'-b-H), 1,16 (1''-(CH₃)₂), 1,14 (21-CH₃), 1,27 (17-CH₃), 0,98 (19-CH₃), 0,90 (15-CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) [δ/ppm]

207,0 (3-C), 170,6 (1-C), 158,0 (9a-NCONH), 102,8 (1'-C), 75,8 (5-C), 79,4 (6-C), 74,4 (12-C), 74,2 (11-C), 70,3 (2'-C), 69,2 (5'-C), 65,8 (3'-C), 50,7 (2-C), 50,1 (6-OCH₃), 45,7 (4-C), 42,8 (1''-C), 40,4 (3'-N-(CH₃)₂), 29,1 (4'-C), 27,4 (8-C), 23,8 (18-CH₃), 23,2 (1''-(CH₃)₂), 22,4 (14-C), 21,2 (5'-CH₃), 20,8 (19-CH₃), 16,8 (21-CH₃), 14,0 (16-CH₃), 13,2 (20-CH₃), 12,5 (17-CH₃), 11,3 (15-CH₃).

Ejemplo 25

2,3-Anhidro-3-decladinosil-6-O-metil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-(N'-isopropilcarbamoil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A

A una solución de 2'-O-acetil-3-O-metil-3-decladinosil-6-O-metil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-(N'-isopropilcarbamoil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A (0,35 g) en DMF/THF (17 ml/5 ml) se añadió suspensión (60%) de NaH en aceite mineral (90 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO_3 (20 ml), se añadió EtOAc (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extajo dos veces más con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se enjuagaron con NaHCO_3 y salmuera, se secaron sobre K_2CO_3 y se evaporaron dando 0,53 g de producto. El producto obtenido se disolvió en MeOH (20 ml) y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando el sistema ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} = 90:3:0,3$). La combinación y la evaporación de las fracciones cromatográficamente homogéneas daban el producto del epígrafe (0,031 g) con las siguientes constantes fisicoquímicas:

TLC $R_f = 0,50$ ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} = 6:1:0,1$).

IR (KBr) [vcm^{-1}]: 3439, 2974, 2937, 1735, 1628, 1520, 1459, 1381, 1336, 1270, 1175, 1111, 1075, 1051, 958, 919, 832, 766, 535.

ES 2 274 453 T3

MS m/z (ES): MH⁺ = 658,22

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) [δ/ppm]

5 5,16 (13-H), 4,93 (3-H), 4,56 (1'-H), 3,90 (1''-H), 3,23 (5-H), 3,53 (5'-H), 3,27 (2'-H), 3,12 (6-OCH₃), 2,70 (3'-H), 2,36 (3'-N(CH₃)₂), 1,52 (4-H), 1,91 (14a-H), 2,05 (8-H), 1,70 (4'a-H), 1,49 (14b-H), 1,36 (18-CH₃), 1,30 (16-CH₃), 1,25 (20-CH₃), 1,25 (5'-CH₃), 1,25 (4'b-H), 1,15 (1''-(CH₃)₂), 1,12 (21-CH₃), 1,06 (17-CH₃), 0,96 (19-CH₃), 0,88 (15-CH₃).

10 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) [δ/ppm]

173,2 (1-C), 158,1 (9a-NCONH), 146,4 (2-C), 127,4 (3-C), 106,7 (1'-C), 86,1 (5-C), 79,5 (6-C), 74,2 (11-C), 75,0 (12-C), 70,7 (2'-C), 68,3 (5'-C), 65,9 (3'-C), 50,7 (6-OCH₃), 42,8 (1''-C), 39,0 (3'-N(CH₃)₂), 40,4 (4-C), 29,1 (4'-C), 28,4 (8-C), 23,4 (18-CH₃), 22,3 (14-C), 22,1 (1''-(CH₃)₂), 20,9 (5'-CH₃), 20,5 (19-CH₃), 16,8 (21-CH₃), 14,2 (16-CH₃), 12,5 (20-CH₃), 11,4 (15-CH₃), 8,8 (17-CH₃).

Ejemplo 26

20 *3-Dedadinosil-6-O-metil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[N⁻-(2,4-diclorofenil)carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A*

A una solución de 3-decladinosil-6-O-metil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A (0,20 g) en acetónitrilo (20 ml) se añadió isocianato de 2,4-diclorofenilo (0,064 g). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y se obtienen 0,254 g de producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando el sistema (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 90:5:0,5). La combinación y la evaporación de las fracciones cromatográficamente homogéneas daban el producto del epígrafe (0,169 g) con las siguientes constantes fisicoquímicas:

30 TLC R_f = 0,61 (CHCl₃:MeOH:NH₄OH = 6:1: 0,1).

IR (KBr) [νcm⁻¹]: 3448, 2975, 2939, 2879, 2787, 1729, 1707, 1670, 1582, 1517, 1459, 1382, 1328, 1298, 1274, 1165, 1112, 1076, 1051, 983, 956, 937, 897, 861, 822, 750, 699.

35 MS m/z (ES): MH⁺ = 778,6

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) [δ/ppm]

40 8,13 (6''-H), 7,34 (3''-H), 7,18 (5''-H), 5,11 (13-H), 4,39 (1'-H), 3,81 (5-H), 3,72 (3-H), 3,52 (5'-H), 3,35 (6-OCH₃), 3,18 (2'-H), 2,61 (2-H), 2,61 (10-H), 2,50 (3'-H), 2,27 (3'-N(CH₃)₂), 2,04 (8-H), 1,93 (14a-H), 1,89 (4-H), 1,68 (4'a-H), 1,52 (14b-H), 1,35 (6-CH₃), 1,33 (4'b-H), 1,28 (2-CH₃), 1,25 (10-CH₃), 1,23 (5'-CH₃), 1,18 (12-CH₃), 1,04 (4-CH₃), 1,02 (8-CH₃), 0,89 (15-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) [δ/ppm]

45 176,3 (1-C), 155,0 (9a-NCONH), 134,9 (1''-C), 128,4 (3''-C), 127,7 (5''-C), 127,1 (2''-C), 122,7 (4''-C), 122,1 (6''-C), 106,9 (1'-C), 90,3 (5-C), 79,7 (3-C), 79,1 (6-C), 76,1 (13-C), 73,6 (11-C), 73,6 (12-C), 70,5 (2'-C), 69,9 (5'-C), 65,7 (3'-C), 49,9 (6-O-CH₃), 44,7 (2-C), 40,3 (3'-N(CH₃)₂), 36,7 (4-C), 35,5 (7-C), 28,3 (4'-H), 28,2 (8-C), 22,4 (14-C), 21,3 (5'-CH₃), 20,6 (18-CH₃), 16,9 (21-CH₃), 15,4 (16-CH₃), 20,5 (20-CH₃), 11,4 (15-CH₃), 7,6 (17-CH₃).

50

Ejemplo 27

55 *2'-O-Acetil-3-decladinosil-6-O-metil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[N⁻-(2,4-diclorofenil)carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A*

A una solución de 3-decladinosil-6-O-metil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[N⁻-(2,4-diclorofenil)carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A (0,12 g) en CH₂Cl₂ (10 ml), se añadieron NaHCO₃ (0,058 g) y anhídrido de ácido acético (15 μl) y a continuación se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ sobre la mezcla de reacción, las capas se separaron y la acuosa se extrajo dos veces más con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se enjuagaron con solución saturada de NaHCO₃ y agua y se evaporaron dando el producto del epígrafe (0,115 g) con las siguientes constantes fisicoquímicas:

65 TLC R_f = 0,29 (CHCl₃:MeOH:NH₄OH = 90:9: 0,5).

IR (KBr) [νcm⁻¹]: 3449, 2973, 2939, 1748, 1730, 1668, 1582, 1517, 1459, 1377, 1298, 1261, 1239, 1165, 1098, 1050, 985, 906, 866, 809, 764, 664, 622, 584, 544, 505, 483, 463, 444, 386.

ES 2 274 453 T3

MS m/z (ES): MH⁺ = 820,19.

Ejemplo 28

5

2'-O-Acetil-3-O-metil-6-O-metil-3-decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[N⁻-(2,4-diclorofenil)carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

10 A una solución de 2'-O-acetil-3-decladinosil-6-O-metil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[N⁻-(2,4-diclorofenil)carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A (1,50 g) en piridina (60 ml) se añadió anhídrido de metilsulfonilo (1,16 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó y el residuo de disolvió en CH₂Cl₂ (50 ml). Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se enjuagaron con NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre K₂CO₃ y se evaporaron dando 1,57 g de producto en bruto con las siguientes constantes fisicoquímicas:

15

TLC R_f = 0.68 (acetato de etilo:hexano:dietilamina = 10:10: 2).

20

IR (KBr) [νcm⁻¹): 3434, 3060, 2974, 2935, 1736, 1701, 1686, 1655, 1637, 1560, 1528, 1509, 1486, 1376, 1330, 1240, 1208, 1193, 1059, 785, 773, 753, 681, 609.

MS m/z (ES): MH⁺ = 898,09.

25 Ejemplo 29

3-Ceto-3-decladinosil-6-O-metil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[N⁻-(2,4-diclorofenil)carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

30 A una solución de 2'-O-acetil-3-decladinosil-6-O-metil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[N⁻-(2,4-diclorofenil)carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A (0,73 g) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadieron dimetilsulfóxido (1,00 ml) y N,N-dimetil-aminopropil-etil-carbodiimida (1,02 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 15°C y, a continuación, manteniendo la temperatura constante, se añadió gota a gota durante 30 minutos solución de trifluoroacetato de piridinio (1,03 g) en CH₂Cl₂ (20 ml). La mezcla de reacción se agito a de 15°C hasta temperatura ambiente durante 10 horas adicionales. Se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de NaCl (20 ml) y el valor del pH se ajustó hasta pH 9,5. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se enjuagaron con salmuera, NaHCO₃ y agua, se secaron sobre K₂CO₃ y se evaporaron dando 0,63 g del producto en bruto que se disuelve en MeOH (20 ml) y se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de baja presión en una columna de gel de sílice usando el sistema CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 90:5:0,5. La combinación y la evaporación de las fracciones cromatográficamente homogéneas daban el producto del epígrafe (0,253 g) con las siguientes constantes fisicoquímicas:

40

TLC R_f = 0,61 (CHCl₃:MeOH:NH₄OH = 6:1: 0,1).

45

IR (KBr) [νcm⁻¹): 3448, 2976, 2938, 2877, 2786, 1741, 1719, 1665, 1580, 1515, 1459, 1381, 1298, 1230, 1197, 1167, 1147, 1110, 1076, 1051, 986, 957, 937, 895, 859, 821, 761, 753, 622.

MS m/z (ES): MH⁺ = 776,6

50

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) [δ/ppm]

55 8,10 (6''-H), 7,34 (3''-H), 7,18 (5''-H), 5,08 (13-H), 4,40 (1'-H), 4,31 (5-H), 3,81 (2-H), 3,62 (5'-H), 3,44 (6-OCH₃), 3,17 (4-H), 3,16 (2'-H), 2,75 (10-H), 2,49 (3'-H), 2,28 (3'-N(CH₃)₂), 2,19 (8-H), 1,94 (14a-H), 1,68 (4'-a-H), 1,56 (14b-H), 1,32 (6-CH₃), 1,30 (2-CH₃), 1,27 (7a-H), 1,24 (10-CH₃), 1,23 (4'-b-H), 1,23 (5'-CH₃), 1,19 (12-CH₃), 1,06 (4-CH₃), 1,03 (7b-H), 1,02 (8-CH₃), 0,91 (15-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) [δ/ppm]

60 207,1 (3-C), 171,1 (1-C), 155,6 (9a-NCONH), 135,1 (1''-C), 128,8 (3''-C), 128,2 (5''-C), 127,8 (2''-C), 123,1 (4''-C), 122,5 (6''-C), 103,1 (1'-C), 79,9 (6-C), 79,5 (13-C), 76,2 (5-C), 73,9 (12-C), 73,4 (11-C), 70,8 (2'-C), 69,7 (5'-C), 65,9 (3'-C), 51,1 (2-C), 50,9 (4-C), 50,6 (6-O-CH₃), 40,8 (3'-N-(CH₃)₂), 39,0 (7-C), 29,3 (4'-H), 28,6 (8-C), 22,7 (14-C), 21,6 (5'-CH₃), 21,3 (19-CH₃), 17,2 (21-CH₃), 13,6 (16-CH₃), 12,8 (20-CH₃), 11,6 (15-CH₃), 7,6 (17-CH₃).

65

ES 2 274 453 T3

Ejemplo 30

2,3-Anhidro-3-decladinosil-6-O-metil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[N'-(2,4-diclorofenil)carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

5

A una solución de 2'-O-acetil-3-O-metil-3-decladinosil-6-O-metil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[N'-(2,4-diclorofenil)carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A (1,00 g) en DMF/THF (45 ml/13 ml) se añadió suspensión (60%) de NaH en aceite mineral (400 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml), se añadió EtOAc (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo
10 dos veces más con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se enjuagaron con NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre K₂CO₃ y se evaporaron dando 0,32 g de producto. El producto obtenido se disolvió en MeOH (20 ml) y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando el sistema CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 90:3:0.3). La combinación
15 y la evaporación de las fracciones cromatográficamente homogéneas daban el producto del epígrafe (0,024 g) con las siguientes constantes fisicoquímicas:

TLC $R_f = 0.43$ (acetato de etilo:hexano:dietilamina = 10:10: 2).

20 IR (KBr) [vcm^{-1}]: 3452, 2981, 2941, 1748, 1731, 1662, 1582, 1516, 1459, 137, 1298, 1261, 1243, 1165, 1098, 1052, 985, 906, 867, 810, 764, 666, 625, 587.

MS m/z (ES): $\text{MH}^+ = 760,70$

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) [δ /ppm]

8,12 (6''-H), 7,34 (3''-H), 7,18 (5''-H), 5,16 (13-H), 4,92 (3-H), 4,39 (1'-H), 3,20 (5-H), 3,52 (5'-H), 3,30 (6-OCH₃), 3,18 (2'-H), 2,61 (10-H), 2,50 (3'-H), 2,27 (3'-N(CH₃)₂), 2,04 (8-H), 1,93 (14a-H), 1,68 (4'a-H), 1,55 (4-H),
30 1,52 (14b-H), 1,35 (6-CH₃), 1,29 (2-CH₃), 1,26 (4'b-H), 1,25 (10-CH₃), 1,25 (5'-CH₃), 1,13 (12-CH₃), 1,04 (4-CH₃), 0,97 (8-CH₃), 0,89 (15-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) [δ /ppm]

176,3 (1-C), 156,0 (9a-NCONH), 146,8 (2-C), 127,7 (3-C), 134,8 (1''-C), 128,3 (3''-C), 127,5 (5''-C), 127,0 (2''-C), 122,8 (4''-C), 122,1 (6''-C), 106,9 (1'-C), 86,3 (5-C), 79,1 (6-C), 76,1 (13-C), 73,4 (11-C), 73,5 (12-C), 70,7 (2'-C), 69,9 (5'-C), 65,7 (3'-C), 50,0 (6-O-CH₃), 40,3 (3'-N-(CH₃)₂), 40,7 (4-C), 35,4 (7-C), 28,3 (4'-H), 28,2 (8-C), 22,4
35 (14-C), 21,3 (5'-CH₃), 20,6 (8-CH₃), 16,9 (21-CH₃), 14,2 (2-CH₃), 12,8 (20-CH₃), 11,4 (15-CH₃), 7,6 (4-CH₃).

40

45

50

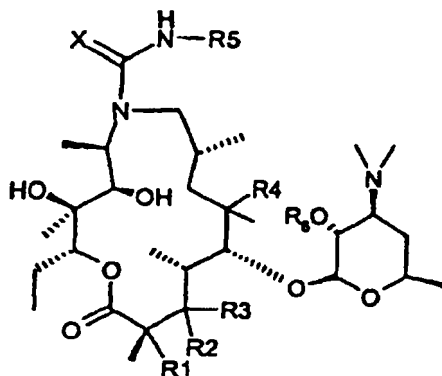
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Nuevos derivados 3-decladinosílicos de 9a-N-carbamoil- y 9a-N-tiocarbamoil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A de la fórmula general (I),

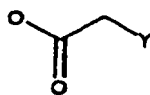


(I)

sus sales por adición farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y orgánicos y sus hidratos, en los que

R₁ indica individualmente hidrógeno o junto con R₂ indica un doble enlace,

R₂ indica individualmente hidrógeno, hidroxilo o un grupo de la fórmula (II),



(II)

en la que

Y indica individualmente un anillo aromático monocíclico, no sustituido o sustituido con grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, OH, OCH₃, NO₂, NH₂

o

R₂ junto con R₃ indica cetona o junto con R₁ indica un doble enlace,

R₃ indica individualmente hidrógeno o junto con R₂ indica cetona o junto con R₄ indica éter,

R₄ indica individualmente hidroxilo, un grupo OCH₃ o junto con R₃ indica éter,

R₅ indica individualmente un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alqueno C₂-C₄, -(CH₂)_m-Ar, en donde Ar indica individualmente fenilo o fenilo sustituido con uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de halógeno o halogenoalquilo, y m es 0-3,

R₆ indica individualmente hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo,

X indica oxígeno o azufre.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque R₁ y R₃ indican hidrógeno, R₂ indica hidroxilo, R₄ indica individualmente hidroxilo o un grupo OCH₃, R₅ indica individualmente un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alqueno C₂-C₄, -(CH₂)_m-Ar, en donde Ar indica individualmente fenilo o fenilo sustituido con uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de halógeno o halogenoalquilo, m es 0-3, X indica oxígeno o azufre y R₆ indica hidrógeno.

ES 2 274 453 T3

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** porque R₄ indica hidroxilo, R₅ indica un grupo etilo y X indica oxígeno.
4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** porque R₄ indica hidroxilo, R₅ indica un grupo t-butilo y X indica oxígeno.
5. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** porque R₄ indica hidroxilo, R₅ indica un grupo isopropilo y X indica oxígeno.
6. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** porque R₄ indica un grupo OCH₃, R₅ indica un grupo isopropilo y X indica oxígeno.
7. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** porque R₄ indica hidroxilo, R₅ indica un grupo alilo y X indica azufre.
8. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** porque R₄ indica hidroxilo, R₅ indica un grupo bencilo y X indica oxígeno.
9. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** porque R₄ indica hidroxilo, R₅ indica un grupo bencilo y X indica azufre.
10. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** porque R₄ indica hidroxilo, R₅ indica un grupo 2-trifluorometilfenilo y X indica oxígeno.
11. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** porque R₄ indica hidroxilo, R₅ un grupo 3-trifluorometilfenilo y X indica oxígeno.
12. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** porque R₄ indica hidroxilo, R₅ un grupo 3-trifluorometilfenilo y X indica azufre.
13. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** porque R₄ indica un grupo OCH₃, R₅ indica un grupo 2,4-diclorofenilo y X indica oxígeno.
14. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** porque R₄ indica hidroxilo, R₅ indica un grupo 2,4-diclorofenilo y X indica oxígeno.
15. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque R₁ y R₃ indican hidrógeno, R₂ indica un grupo de la fórmula (II), en la que Y indica individualmente un anillo aromático monocíclico, no sustituido o sustituido con grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, OH, OCH₃, NO₂, NH₂, R₄ indica individualmente hidroxilo o un grupo OCH₃, R₅ indica individualmente un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alquenilo C₂-C₄, -(CH₂)_m-Ar, en donde Ar indica individualmente fenilo o fenilo sustituido con uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de halógeno o halogenoalquilo, m es 0-3, X indica oxígeno o azufre y R₆ indica hidrógeno.
16. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, **caracterizado** porque Y indica fenilo sustituido con NO₂ en 4, R₄ indica hidroxilo, R₅ indica un grupo isopropilo y X indica oxígeno.
17. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, **caracterizado** porque Y indica fenilo sustituido con NO₂ en 4, R₄ indica hidroxilo, R₅ indica un grupo 2,4-diclorofenilo y X indica oxígeno.
18. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque R₁, R₂ y R₆ indican hidrógeno, R₃ junto con R₄ indica éter, R₅ indica individualmente un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alquenilo C₂-C₄, -(CH₂)_m-Ar, en donde Ar indica individualmente fenilo o fenilo sustituido con uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de halógeno o halogenoalquilo, m es 0-3, X indica oxígeno o azufre.
19. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, **caracterizado** porque R₅ indica un grupo isopropilo y X indica oxígeno.
20. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, **caracterizado** porque R₅ indica un grupo 2,4-diclorofenilo y X indica oxígeno.
21. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque R₁ y R₆ indican hidrógeno, R₂ indica hidroxilo, R₃ junto con R₄ indica éter, R₅ indica individualmente un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alquenilo C₂-C₄, -(CH₂)_m-Ar, en donde Ar indica individualmente fenilo o fenilo sustituido con uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de halógeno o halogenoalquilo, m es 0-3 y X indica oxígeno o azufre.
22. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, **caracterizado** porque R₅ indica un grupo isopropilo y X indica oxígeno.

ES 2 274 453 T3

23. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, **caracterizado** porque R₅ indica un grupo 2,4-diclorofenilo y X indica oxígeno.

24. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque R₁ y R₆ indican hidrógeno, R₂ junto con R₃ indica cetona, R₄ indica un grupo OCH₃, R₅ indica individualmente un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alquenilo C₂-C₄, -(CH₂)_m-Ar, en donde Ar indica individualmente fenilo o fenilo sustituido con uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de halógeno o halogenoalquilo, m es 0-3 y X indica oxígeno o azufre.

25. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, **caracterizado** porque R₅ indica un grupo isopropilo y X indica oxígeno.

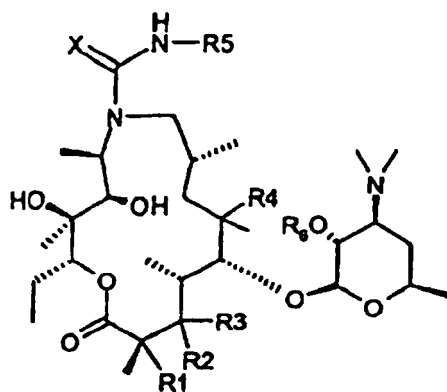
26. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, **caracterizado** porque R₅ indica un grupo 2,4-diclorofenilo y X indica oxígeno.

27. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque R₁ junto con R₂ indica un doble enlace, R₃ y R₆ indican hidrógeno, R₄ indica un grupo OCH₃, R₅ indica individualmente un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alquenilo C₂-C₄, -(CH₂)_m-Ar, en donde Ar indica individualmente fenilo o fenilo sustituido con uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de halógeno o halogenoalquilo, m es 0-3 y X indica oxígeno o azufre.

28. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, **caracterizado** porque R₅ indica un grupo isopropilo y X indica oxígeno.

29. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, **caracterizado** porque R₅ indica un grupo 2,4-diclorofenilo y X indica oxígeno.

30. Un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I),



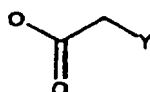
(I)

sus sales por adición farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y orgánicos y sus hidratos,

en el que

R₁ indica individualmente hidrógeno o junto con R₂ indica un doble enlace,

R₂ indica individualmente hidrógeno, hidroxilo o un grupo de la fórmula (II),



(II)

en la que

Y indica individualmente un anillo aromático monocíclico, no sustituido o sustituido con grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, OH, OCH₃, NO₂, NH₂

ES 2 274 453 T3

o

R₂ junto con R₃ indica cetona o junto con R₁ indica un doble enlace,

5 R₃ indica individualmente hidrógeno o junto con R₂ indica cetona o junto con R₄ indica éter,

R₄ indica individualmente hidroxilo, un grupo OCH₃ o junto con R₃ indica éter,

10 R₅ indica individualmente un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alqueno C₂-C₄, -(CH₂)_m-Ar, en donde Ar indica individualmente fenilo o fenilo sustituido con uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de halógeno o halogenoalquilo, y m es 0-3,

R₆ indica individualmente hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo,

15 X indica oxígeno o azufre, **caracterizado** porque

- 20 a) compuestos de partida de la fórmula 1 (esquema 1.) en la que R₄ indica individualmente hidroxilo o un grupo OCH₃ se someten a una reacción con un isocianato o isotiocianato de la fórmula R₅-N=C=X en la que R₅ y X tienen los significados anteriores, en un disolvente inerte para la reacción, preferiblemente tolueno o acetonitrilo, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, durante 3 min a 50 horas, dando compuestos de fórmula general (I), en la que R₁ y R₃ indican hidrógeno, R₂ indica hidroxilo, R₄ indica individualmente hidroxilo o un grupo OCH₃, R₅ indica individualmente un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alqueno C₂-C₄, -(CH₂)_m-Ar, en donde Ar indica individualmente fenilo o fenilo sustituido con uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de halógeno o halogenoalquilo, m es 0-3, X indica oxígeno o azufre y R₆ indica hidrógeno.

que se someten a continuación a

- 30 b) una acilación selectiva del grupo hidroxilo en la posición 2', preferiblemente con un grupo acetilo mediante acilación, preferiblemente con cloruros o anhídridos de ácidos carboxílicos con hasta 4 átomos de carbono, preferiblemente con anhídrido de ácido acético, en presencia de una base inorgánica u orgánica, en un disolvente inerte para la reacción, a una temperatura de 0-30°C, dando derivados 2'-O-acilados de la fórmula general (I), en la que R₆ indica un grupo acetilo; los sustituyentes R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y X tienen los significados definidos en a)

que se someten a continuación opcionalmente a

- 40 c1) una reacción con anhídridos mixtos de ácidos carboxílicos de la fórmula Z-COO-R', en la que Z indica individualmente hidrógeno o un grupo Y, que se define anteriormente, R' indica el grupo que se usa habitualmente para la preparación de anhídridos mixtos, como un grupo pivaloilo, p-toluenosulfonilo, isobutoxicarbonilo, etoxicarbonilo o isopropoxicarbonilo, en presencia de una base inorgánica u orgánica, en un disolvente inerte para la reacción, preferiblemente cloruro de metileno, a una temperatura de 0-30°C, durante 3-100 horas, dando compuestos de la fórmula general (I), en la que R₁ y R₃ indican hidrógeno, R₂ indica un grupo de la fórmula (II), en la que Y indica individualmente un anillo aromático monocíclico, no sustituido o sustituido con grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, OH, OCH₃, NO₂, NH₂, R₄ indica individualmente hidroxilo o un grupo OCH₃, R₅ indica individualmente un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alqueno C₂-C₄, -(CH₂)_m-Ar, en donde Ar indica individualmente fenilo o fenilo sustituido con uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de halógeno o halogenoalquilo, m es 0-3, X indica oxígeno o azufre y R₆ indica un grupo acetilo. Los compuestos formados se someten subsiguientemente a desprotección con alcoholes inferiores, preferiblemente en metanol, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, dando un compuesto de la fórmula (I), en la que R₆ indica hidrógeno y todos los otros sustituyentes tienen los significados anteriores,

o se someten opcionalmente

- 60 c2) cuando R₄ indica un grupo OCH₃ y los sustituyentes restantes tienen los significados definidos en b), a oxidación del grupo hidroxilo en la posición C-3 de un anillo de aglicona, de acuerdo con el procedimiento de Moffat-Pfitzner modificado, con N,N-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida en presencia de dimetilsulfóxido y trifluoroacetato de piridinio como catalizador, en un disolvente orgánico inerte, preferiblemente en cloruro de metileno, a una temperatura desde 10°C hasta temperatura ambiente, dando compuestos de la fórmula general (I), en la que R₁ indica hidrógeno, R₂ junto con R₃ indica cetona, R₄ indica un grupo OCH₃, R₅ indica individualmente un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alqueno C₂-C₄, -(CH₂)_m-Ar, en donde Ar indica individualmente fenilo o fenilo sustituido con uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de halógeno o halogenoalquilo, m es 0-3, X indica oxígeno o azufre y R₆ indica acetilo. Los compuestos for-

ES 2 274 453 T3

mados se someten subsiguientemente a desprotección con alcoholes inferiores, preferiblemente en metanol, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, dando un compuesto de la fórmula (I) en la que R_6 indica hidrógeno y todos los otros sustituyentes tienen los significados anteriores,

5

o se someten opcionalmente

- c3) cuando R_4 indica hidroxilo y los sustituyentes restantes tienen los significados definidos en b), a la oxidación descrita para obtener compuestos de la fórmula general (I) a partir de la etapa c2), para dar compuestos con estructura 3,6-hemicetálica dada por la fórmula general (I), en la que R_1 indica hidrógeno, R_2 indica hidroxilo, R_3 junto con R_4 indica éter, R_5 indica individualmente un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo alqueno C_2-C_4 , $-(CH_2)_m-Ar$, en donde Ar indica individualmente fenilo o fenilo sustituido con uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de halógeno o halogenoalquilo, m es 0-3, X indica oxígeno o azufre y R_6 indica acetilo. Los compuestos formados se someten subsiguientemente a desprotección con alcoholes inferiores, preferiblemente en metanol, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, dando un compuesto de la fórmula (I), en la que R_6 indica hidrógeno y todos los otros sustituyentes tienen los significados anteriores,

10

15

20

o se someten opcionalmente

- c4) cuando R_4 indica un grupo OCH_3 y los sustituyentes restantes tienen los significados definidos en b), a los reaccionantes adecuados para la deshidratación, preferiblemente anhídrido de metil-sulfonilo, para transformar el grupo hidroxilo en la posición 3 en un buen grupo de salida, en un disolvente orgánico inerte, preferiblemente en piridina, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, durante 10-50 horas. El producto intermedio formado se somete subsiguientemente a una reacción de eliminación con reaccionantes adecuados, preferiblemente hidruro sódico, en un disolvente orgánico inerte, preferiblemente en tetrahydrofurano, a una temperatura desde $10^\circ C$ hasta temperatura ambiente, dando 2,3-anhidro-derivados de la fórmula general (I), en la que R_1 junto con R_2 indica un doble enlace, R_3 indica hidrógeno, R_4 indica un grupo OCH_3 , R_5 indica individualmente un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo alqueno C_2-C_4 , $-(CH_2)_m-Ar$, en donde Ar indica individualmente fenilo o fenilo sustituido con uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de halógeno o halogenoalquilo, m es 0-3, X indica oxígeno o azufre y R_6 indica acetilo. Los compuestos formados se someten subsiguientemente a desprotección con alcoholes inferiores, preferiblemente en metanol, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, dando un compuesto de la fórmula general (I), en la que R_6 indica hidrógeno y todos los otros sustituyentes tienen los significados anteriores,

25

30

35

40

- c5) cuando R_4 indica hidroxilo y los sustituyentes restantes tienen los significados definidos en b), a una reacción de eliminación con un reaccionante adecuado descrito en la etapa c4), dando el éter 3,6-cíclico de la fórmula general (I), en la que R_1 y R_2 indican hidrógeno, R_3 junto con R_4 indica éter, R_5 indica individualmente un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo alqueno C_2-C_4 , $-(CH_2)_m-Ar$, en donde Ar indica individualmente fenilo o fenilo sustituido con uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de halógeno o halogenoalquilo, m es 0-3, X indica oxígeno o azufre y R_6 indica acetilo. Los compuestos formados se someten subsiguientemente a desprotección con alcoholes inferiores, preferiblemente en metanol, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, dando un compuesto de la fórmula general (I), en la que R_6 indica hidrógeno y todos los otros sustituyentes tienen los significados anteriores.

45

50

55

60

65