



PATENTE DE INVENCION

=====  
Ref: Case 970-9610/II, 3700/RO/PV.

388613

|                        |
|------------------------|
| SECCION TECNICA        |
| CLASIFICACION I. P. C. |
| CLASE C.07      A61    |
| SUBCLASE C      K      |

*Memoria Descriptiva*

sobre:

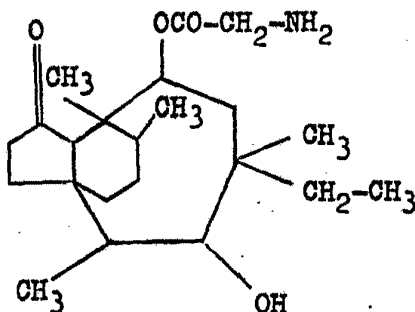
Procedimiento para la obtención de derivados de pleuromutilina.

=====

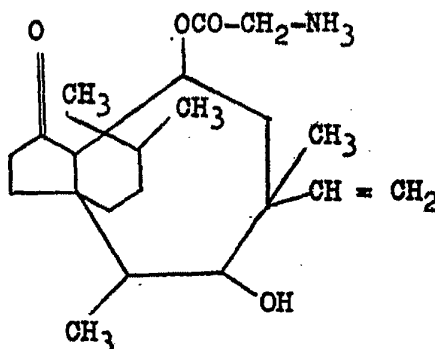
*Solicitante:* BIOCHEMIE GESELLSCHAFT m.b.H., entidad austriaca,  
residente en: 4 Kärntnerring, Vienna I, Austria.

=====

La presente invención se relaciona con un  
nuevo derivado de pleuromutilina de fórmula Ie,

Ie

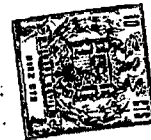
De acuerdo con el procedimiento de la invención se obtiene el compuesto de fórmula Ie hidrogenando el compuesto de fórmula If,

If

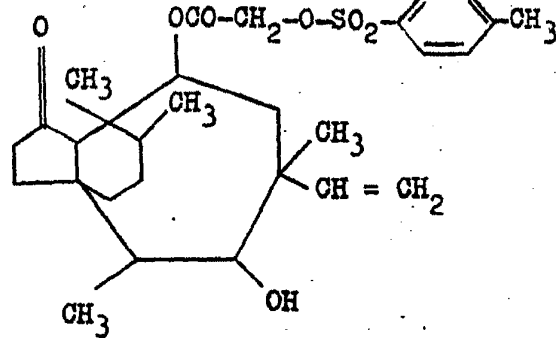
5. La hidrogenación del compuesto de fórmula If se efectúa convenientemente con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como paladio sobre carbón, en un disolvente inerte adecuado, por ejemplo, ácido acético glacial, realizándose la reacción ventajosamente a temperatura ambiente.

10. El compuesto de fórmula Ie obtenido de acuerdo con el procedimiento arriba indicado, puede aislarse de las mezclas de reacción y purificarse en forma conocida.

El material inicial de fórmula If es nuevo y puede producirse reaccionando un compuesto de fórmula II

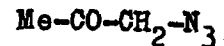


388613



II

con un compuesto de fórmula III,

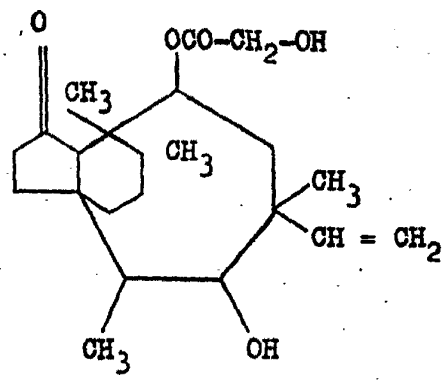


III

en donde Me es un metal alcalino.

5. El procedimiento puede efectuarse ya sea en un disolvente orgánico inerte mezclable con agua, por ejemplo acetona, cetona metilética, etanol, metanol o dimetilformamida, facultativamente en presencia de agua, o en un disolvente orgánico inerte no mezclable con agua. Una temperatura de reacción adecuada fluctúa entre 20° y 50°C, preferentemente entre 20° y 50°C. Cuando la reacción se efectúa en acetona, resulta un precipitado de tosilato de álcali, el que se separa facultativamente mediante filtración.
- 10.

El material inicial de fórmula II es nuevo y puede producirse reaccionando pleuromutilina de fórmula IV,



IV



388613

con p-toluenosulfocloruro.

5. La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico inerte, tal como tolueno o benceno, preferentemente, sin embargo, en un disolvente que simultáneamente actúe como agente ligador de ácidos, tal como piridina. La temperatura de la reacción deberá fluctuar entre  $-15^{\circ}$  y  $-10^{\circ}\text{C}$ , siendo el periodo de la reacción de 2 a 4 horas.

10. El material inicial de fórmula IV es conocido y puede producirse de acuerdo con el procedimiento descrito en la Memoria de Patente de Invención Austriaca No. 250.770.

Los materiales iniciales obtenidos de acuerdo con los procedimientos arriba indicados pueden aislarse de las mezclas de reacción y purificarse en forma conocida.

15. El derivado de pleuromutilina de la invención es un valioso antibiótico, y ejerce un pronunciado efecto contra los gérmenes patogénicos en animales, de modo que su uso está indicado en la medicina veterinaria. El compuesto de fórmula I<sub>a</sub> forma sales de adición de ácido, hidrosolubles, y puede aplicarse en esta forma. El compuesto de la invención  
20. puede emplearse además como un aditivo para alimentos de animales con el fin de aumentar la producción de carne.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado.

EJEMPLO 1: 14-Desoxi-14-tosiloxiacetoxi-mutilina

25. (Compuesto de fórmula II)

95 g de pleuromutilina se disuelven en 350 cc de piridina. La solución se enfría a  $-15^{\circ}$  durante 20 minutos, se añaden de una vez 65 g de p-tolueno-sulfocloruro y la mezcla se sacude hasta que el material se disuelve completamente.

30. Se deja reposar la mezcla a  $-15^{\circ}$  durante 2 horas, y a la tem-



- peratura de agua de hielo durante 1 hora, sacudiendo frecuentemente. La elaboración posterior se efectúa vertiendo la mezcla sobre 300 a 400 cc de agua de hielo y extrayendo con 350 cc de cloroformo. La solución orgánica fría se sacude 1 vez con agua de hielo, 3 veces con ácido sulfúrico 3 normal previamente enfriado (un total de aprox. 1 litro), 1 vez con agua y 1 vez con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase de cloroformo se separa, se seca con sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación. Se le añade bencina (fracción de hexano) al residuo, el que cristaliza después de frotar durante un corto periodo. Después de reposar durante la noche, los cristales se filtran con succión, se secan y se recrystalizan de aprox. 350 cc de isopropanol, con lo cual se obtiene 14-desoxi-14-tosiloxiacetoxi-mutilina con un P.F. de 146-148°. Después de la recrystalización de acetona/hexano el P.F. sube a 147,5-149,5°.

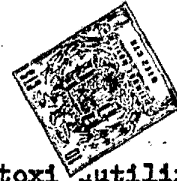
Análisis CH: calculado C 65,39; H 7,57 %  
hallado 65,02; H 7,70 %

EJEMPLO 2: 14-Desoxi-14-azidoacetoxi-mutilina

- Una solución de 3,5 g de azida de sodio en 32 cc de agua se añade a una solución de 26,6 g de 14-desoxi-14-tosiloxiacetoxi-mutilina en 250 cc de acetona y la solución se calienta en un baño de María hirviente durante 3 horas. El material sólido resultante se separa mediante filtración y el filtrado se evapora hasta sequedad en un evaporador rotatorio al vacío. El residuo se disuelve en 150 cc de cloroformo y se sacude 2 veces con agua. Después de secar la fase de cloroformo con sulfato de sodio, ésta se concentra mediante evaporación y el residuo aceitoso se cristaliza mediante la adición de hexano. Después de recrystalizar de isopropanol (2

388613

- 6 -



veces) y acetona, la 14-desoxi-14-azidoacetoxi mutilina tiene un P.F. de 135-140° (descomp.).

Análisis CH: calculado C 65,47; H 8,24 %  
hallado 65,45; 8,27 %

5. EJEMPLO 3: 14-Desoxi-14-aminoacetoxi-dihidro-mutilina

4,0 g de 14-desoxi-14-azidoacetoxi-mutilina se hidrogenan en 50 cc de ácido acético glacial, en presencia de 1,5 g de paladio sobre carbón vegetal al 10 % a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de concentrar la solución de ácido acético glacial, ésta se recoge en agua, se filtra con el fin de separar el material no disuelto y se alcaliniza mediante la adición de bicarbonato de sodio. La 14-desoxi-14-aminoacetoxi-dihidro-mutilina precipita y tiene un P.F. de 178-182° (descomp.) después de recristalizar de una pequeña cantidad de isopropanol. Acetato: P.F. 166-172°.

- N O T A -

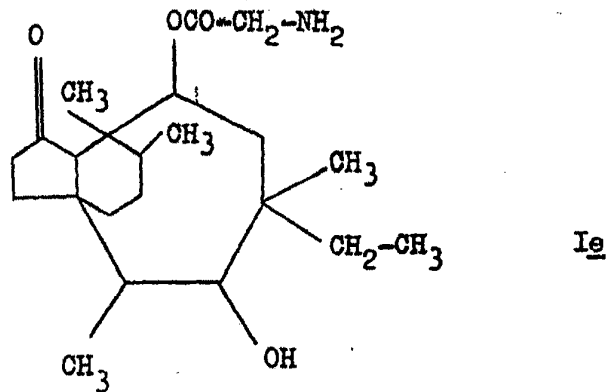
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Austria con fecha 25 de julio de 1969, nº A 7223/69, accogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE PLEUROMUTILINA; caracterizándose por lo siguiente:

30. 1.- Procedimiento para la obtención de derivados de

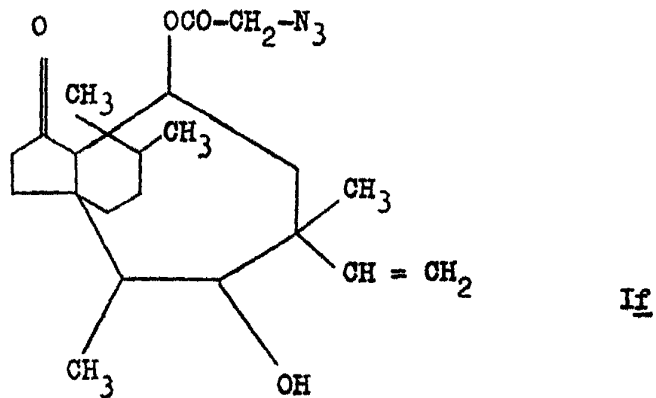
mgc



pleuromutilina de fórmula Ie,



caracterizado porque se hidrogena el compuesto de fórmula If,



5. preferiblemente con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, en un disolvente inerte, y a una temperatura de 20 a 60<sup>o</sup> C aproximadamente.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de derivados de pleuromutilina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10. Esta Memoria consta de 7 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 26 MAYO 1973

BIOCHEMIE GESELLSCHAFT m.b.H.

L. GOSCHKE, KOLB Y BRUDEL

por el Firmado: L. Goschke

mCe