


- 2 JUN 1971



COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE No.388.672
DEL 26 FEBRERO 1971

=====

416514
CO 7D / A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: LILLY INDUSTRIES LIMITED

RESIDENCIA: Henrietta House, Henrietta Place, LONDON
W. 1, Inglaterra.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
COMPUESTOS DE ERTROMICILAMINA"

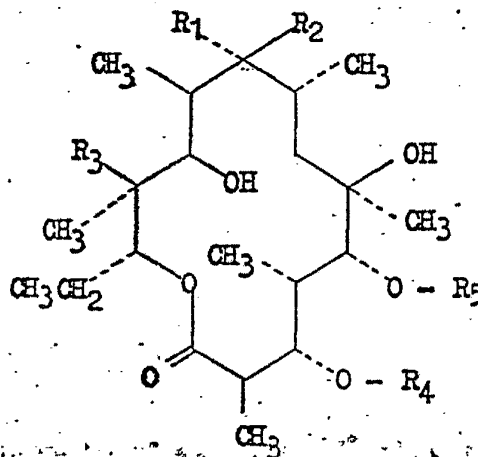
Prioridad: Patente n.º del
Británica No. 17527/70 presentada provisional-
mente el 13 de Abril de 1970 y completada el
31 de Diciembre de 1970



1 Esta invención se refiere a compuestos de eritromicilamina y en particular proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de dichos compuestos, que son útiles como antibióticos.

5 Hasta la fecha se han realizado intentos para convertir la eritromicina en compuestos de eritromicilamina terapéuticamente útiles pero los únicos métodos publicados - véase E.H. Massey et al., Tetrahedron Letters 157 (1970) - requiere la reducción catalítica de la eritromicinhidrazona o de su derivado N'-isopropilidénico utilizando óxido de platino como catalizador en solución de ácido acético glacial o una reducción catalítica similar de la eritromicinoxima. Estos dos métodos son eficaces pero requieren elevadas presiones de hidrógeno o largos tiempos de reacción y el uso de relaciones muy grandes y antieconómicas de catalizador a sustrato. La presente invención se refiere por lo tanto a la provisión de un procedimiento mejorado para la preparación de compuestos de eritromicilamina.

20 En consecuencia, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de eritromicilamina de fórmula:

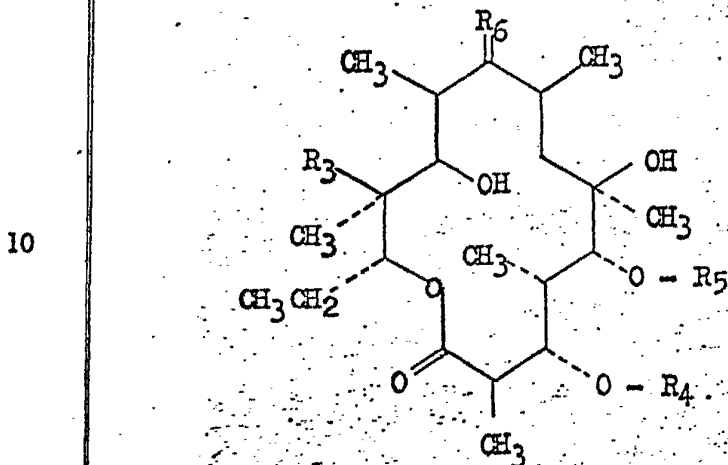


416514

- 2 JUL



1 donde R_1 y R_2 son diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo amino, R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, R_4 es un grupo cladinósilo y R_5 es un grupo desosaminilo, cuyo procedimiento consiste en someter un derivado de eritromicina de fórmula:



15 donde R_3 , R_4 , y R_5 son los definidos anteriormente, para reducción mediante un hidruro metálico complejo adecuado, por ejemplo borohidruro sódico o potásico o mediante hidrógeno sobre un catalizador adecuado, por ejemplo un catalizador de metal noble como platino, paladio, rutenio o rodio, que puede ser utilizado en forma de metal libre u opcionalmente en forma de óxido.

20

25

30

La reacción del intermediario imino utilizando hidrógeno sobre un catalizador adecuado se efectúa normalmente a baja presión, por ejemplo alrededor de 4 atmósferas durante periodos de hasta 24 horas, mientras que la reducción de la imina efectuada con un hidruro metálico complejo transcurre rápidamente hasta completarse a la temperatura ambiente y presión atmosférica, produciéndose la conversión completa al compuesto deseado de eritromicilamina dentro de 1 hora aproximadamente. Por lo tanto, puede observarse que el procedimiento de la presente invención evita las elevadísi-

416514



1 mas presiones de hidrógeno del orden de 30 a 140 atmosferas
 y los largos tiempos de reacción de hasta 40 horas encontra-
 dos en los procedimientos de la técnica anterior para la
 reducción de eritromicinhidrazona o de su derivado N'-iso-
 propilidénico, al mismo tiempo que resulta considerablemen-
 5 te más económico que el procedimiento de la técnica ante-
 rior.

Los compuestos de eritromicilamina de fórmula I pro-
 ducidos por el procedimiento de la presente invención son
 10 eritromicil-A y B-aminas y sus correspondientes epiestereo-
 isómeros. La estructura de estos compuestos puede ser des-
 crita como sigue:

Compuesto	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
Eritromicil-A-amina	H	NH ₂	OH
15 Eritromicil-B-amina	H	NH ₂	H
Epi-eritromicil-A-amina	NH ₂	H	OH
Epi-eritromicil-B-amina	NH ₂	H	H

y el término "compuesto(s) de eritromicilamina" utilizado.
 aquí incluye todas las eritromicilaminas antes indicadas.

20 En la reducción de una imina de formula II a la amina
 utilizando un hidruro metálico complejo como borohidruro
 sódico, se consigue la conversión prácticamente completa de
 la eritromicin-A-imina y eritromicin-B-imina a la corres-
 pondientes aminas A y B, siendo la reacción aparentemente
 25 estereoselectiva. Utilizando otros sistemas de reducción,
 pueden aislarse cantidades variables de la epi-A-amina y
 epi-B-amina. Los productos del procedimiento de la presente
 invención son normalmente aislados por evaporación del disol-
 vente de reacción o por extracción con disolvente.

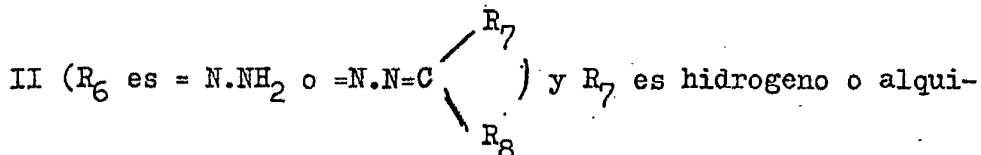
30 Las iminas de fórmula II son nuevos compuestos y pueden

41654

- 5 -



1 ser preparadas por un procedimiento que consiste en someter
el derivado correspondiente de hidrazona o azina de fórmula



lo C₁₋₄ y R_8 es alquilo C₁₋₄, fenilo, nitrofenil o totilo
o R_7 y R_8 juntos con el carbono adyacente representan ciclo-
alquiliden C₅₋₇) a reducción mediante un metal de potencial
redox adecuado, por ejemplo utilizando cinc en ácido acéti-
co, encontrándose preferiblemente el cinc en forma de amal-
gama o, adicionalmente, cuando R_6 es =N.NH₂, a nitrosación.

10 La etapa de reducción transcurre suavemente, normalmen-
te dentro de un periodo de 0,5 a 3 horas, agregando el agen-
te reductor metálico gradualmente al derivado de hidrazona
o azina disuelto en un disolvente adecuado como metanol. La
15 nitrosación de la hidrazona puede efectuarse con ácido ni-
troso, normalmente generado por acción de un ácido, prefe-
riblemente ácido clorhídrico o con un nitrito inorgánico
como nitrito sódico o potásico o un nitrito orgánico como
20 nitrito de amilo. En este último caso, puede utilizarse un
disolvente aprótico como dioxano. La nitrosación se realiza
preferiblemente agregando el nitrito a una solución del de-
rivado de hidrazona o azina en un disolvente adecuado como
metanol, enfriando la solución a unos 0-5°C y después agre-
25 gando gradualmente el ácido, con lo que la conversión de la
imina se produce casi inmediatamente.

30 Cuando la imina ha de ser utilizada para la reducción
posterior al correspondiente compuesto de eritromicilamina,
no es necesario aislarla antes de la reducción y, por con-
siguiente, una característica del procedimiento de la pre-

416514

2 JUL 1972



1 sente invención para la preparación de compuestos de eritro
micilamina es la reducción in situ, por los medios antes
definidos, de la imina en el medio de reacción en el que ha
sido formada a partir del correspondiente derivado de hidra
5 zona o azina.

Las nuevas iminas, es decir la eritromicin-A-imina y
eritromicin-B-imina, se caracterizan por los siguientes he-
chos:

- 10 (a) los espectros infrarrojos presentan un estiramiento
C-N a $1638-1640 \text{ cm}^{-1}$ (KBr);
- 15 (b) cuando se examinan por cromatografía en capa delgada
sobre gel de sílice F₂₅₄, utilizando metanol/dimetil-
formamida 3:1 como sistema disolvente, los compuestos
tienen unos valores R_f intermedios entre los de las
hidrazonas correspondientes y los de las aminas co-
rrespondientes;
- 20 (c) los compuestos dan un análisis elemental satisfacto-
rio;
- 25 (d) los compuestos son reducidos igual de fácilmente a
los correspondientes compuestos de eritromicilamina;
- 30 (e) los compuestos son idénticos a las iminas producidas
por un procedimiento alternativo que implica la reduc-
ción con un ión de un metal de transición de las eri-
tromicil-A y B-oximas; la estructura de las iminas
producidas por este último método ha sido confirmada
efectuando una reacción modelo utilizando la misma re-
ducción con un ión de un metal de transición de la
metil-mesitil-cetoxima a su imina que fue identifica-
da espectroscópicamente y por conversión en su hidr
cloruro conocido. El método alternativo antes mencio-

416514



1 na nado para la preparaci3n de las nuevas iminas est3
descrito y reivindicado en la solicitud de patente
copendiente danesa n3 918/71.

5 Los compuestos de f3rmula II donde R₆ es =N.NH₂ se
obtienen f3cilmente por reacci3n de eritromicina A o de
eritromicina B con hidrato de hidrazina en un disolvente
adecuado como metanol. La hidrazona resultante se convier-
te en la azina de f3rmula II donde R₆ es =N.N=C $\begin{matrix} \swarrow R_7 \\ \searrow R_8 \end{matrix}$ por
tratamiento con la cetona o el aldehido apropiados de f3r-

10 mula $\begin{matrix} R_7 \\ | \\ O=C-R_8 \end{matrix}$. Las azinas preferidas son las formadas con
acetona, metil-etil-cetona, metil-isopropil-cetona, benzal-
dehido, acetofenona, o- o p-nitrobenzaldehido, o- o p-nitro
acetofenona u o- o p-tolualdehido, ciclopentanona y ciclo-
15 hexanona.

Los compuestos de eritromicilamina de f3rmula I pro-
ducidos por el procedimiento de la presente invenci3n, po-
seen actividad antibi3tica, especialmente contra los organis-
mos Gram-positivos y, por consiguiente, pueden ser utiliza-
20 dos para tratar las infecciones de los mamíferos causadas
por estos organismos. Para esta aplicaci3n, los compuestos
ser3n administrados normalmente en dosis fraccionadas de
0,5 a 2 g por d3a, teniendo lugar habitualmente la adminis-
traci3n en forma de una composici3n farmac3utica. Estas
25 composiciones se preparan por m3todos conocidos, siendo las
composiciones preferidas las c3psulas o tabletas. Las ami-
nas antibi3ticas tambi3n pueden ser utilizadas para contro-
lar la poblaci3n de estafilococos o de estreptococos pre-
sentes en el equipo, muebles, suelos y paredes de las cl3ni-
30 cas veterinarias, dentales y m3dicas y en los hospitales.



416514

- 2 JUL 1970

1 Para esta aplicación, las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas como soluciones acuosas, conteniendo habitualmente un agente tensactivo y las soluciones pueden ser aplicadas a las superficies infectadas.

5 Los siguientes ejemplos ilustrarán todavía mejor la presente invención:

EJEMPLO 1

10 Se disuelven 2 g de eritromicin-A-imina en 20 ml. de metanol y se añaden 50 mg (un exceso de dos veces) de borohidruro sódico. La solución se agita durante 30 a la temperatura ambiente. El pH de la solución se ajusta a 2,5 mediante la adición de Hcl 3N y esta solución se mantiene a la temperatura ambiente durante 5 minutos.

15 Se agrega agua y la solución se extrae con cloruro de metileno a pH 6,0; 7,0; 8,0; 9,0; 10,0; y 11,0. Cada extracto se examina por cromatografía en capa delgada. Se combinan los extractos que contienen eritromicil-A-amina y se secan sobre MgSO₄. Se evapora el disolvente y el solido vitreo resultante se disuelve en un volumen minimo de eter dietlico. Al cabo de algunos minutos se deposita eritromicil-
20 A-amina, p.f. 125-127°C. Rendimiento 1,3 g (65%). Utilizando el mismo método de reducción aplicado a la eritromicin-B-imina, se obtiene eritromicil-B-amina como un solido blanco con un pKa en D.M.F. de 9,7 para el grupo amino primario y 8,3 para el grupo dimetilamino de la porción desosamina.
25

EJEMPLO 2

30 Se disuelve 1 g de eritromicin-B-imina en 20 ml de metanol y se hidrogena sobre 250 mg de catalizador de Adam (PtO₂) a 60 psi (4,2 kg/cm²) durante 24 horas. La cromatogra



416514

1 fía en capa delgada indica la reducción completa del com-
puesto intermedio a eritromicil-B-amina. El producto se
aisla por extracción con disolvente como se describe en el
Ejemplo 1. Análogamente, utilizando paladio sobre carbón
5 como catalizador y eritromicin-A-imina, se obtiene eritro-
micil-A-amina. Se obtiene epi-eritromicil-A-amina (p.f.
178-180°C de éter) a partir de la mayor parte de la solu-
ción básica de extracción.

Los materiales imina de partida se preparan como sigue:
10 Se disuelven 2 g de eritromicin-A-hidrazona en 50 ml de me-
tanol y se añaden 2 g de nitrito sódico sólido. Se añade
agua suficiente (alrededor de 5 ml) para disolver el nitrito
sódico y la solución se enfría a 0-5°C. Por adición gradual
15 de 6 ml de HCl 3N se obtiene una conversión casi completa
(análisis por cromatografía en capa delgada) en el compues-
to intermedio, eritromicin-A-imina.

La solución se alcaliniza a pH 10 por adición de NaOH
2N y el producto se extrae tres veces en cloruro de metile-
no.

20 Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato
magnésico y el disolvente se separa a presión reducida. El
producto eritromicin-A-imina, se obtiene en forma de sólido
vitreo blanco (1,85 g). Análogamente, se obtiene eritromi-
cin-B-imina a partir de eritromicin-B-hidrazona.

25 EJEMPLO 3

Se disuelve 1 g de eritromicin-A-hidrazona en 10 ml de
metanol y se añaden 0,5 g de nitrito de amilo. La solución
se enfría a 0-5°C y se añade gradualmente cloruro de hidró-
geno metanólico. La cromatografía en capa delgada muestra
30 la conversión al compuesto imínico intermedio. Los compues-

416514

- 2 JUL 1978



1 tos volátiles se separan bajo presión reducida y el residuo
se disuelve en 20 ml de metanol. Se añaden 0,5 g de boro-
hidruro sódico y la solución se agita durante 30 minutos.
Se aísla eritromicil-A-amina en la forma descrita en el
5 Ejemplo. 1.

EJEMPLO 4

Se disuelven 3 g de eritromicin-A-hidrazona en 50 ml
de metanol y se añaden 10 ml de ácido acético glacial. Se
agregan 10 g de amalgama de cinc en polvo y la solución se
10 agita durante 30 minutos. Por cromatografía en capa delga-
da se demuestra la reducción parcial al compuesto interme-
dio. Se añaden gradualmente otros 30 g de amalgama de cinc
en polvo y 30 ml de ácido acético glacial, consiguiéndose
la reducción completa a eritromicin-A-imina. El cinc resi-
15 dual se separa por filtración y el producto se aísla por
extracción con disolvente en cloruro de metileno a partir
de una solución acuosa a pH 10. La solución se seca sobre
sulfato magnésico y el disolvente se separa a presión redu-
cida dando 2,5 g del compuesto intermedio eritromicin-A-
20 imina, en forma de sólido vítreo.

Se disuelven 250 mg de este producto en 5 ml de metanol
y se añade un exceso de borohidruro sódico (50 mg). La so-
lución se agita durante 30 minutos, después de lo cual la
cromatografía en capa delgada indica la reducción a eritro-
25 micil-A-amina con buen rendimiento. Este último compuesto se
aísla en la forma descrita en el Ejemplo 1. Análogamente,
se obtienen eritromicin-B-imina y la B-amina a partir del
derivado N'-isopropilidénico, es decir la azina con acetona,
de eritromicin-B-hidrazona.

30



416514

2 JUL

1

EJEMPLO 5

5

Se disuelven 15 g de eritromicin-A-hidrazona en 300 ml de metanol y se añaden 7,5 g de nitrito sódico. Se agregan alrededor de 30 ml de agua para disolver el nitrito sódico. La solución se enfría a 0-5°C y se añaden gota a gota 45 ml de ácido clorhídrico 3N, a velocidad tal que la temperatura no pasa de 10°C.

10

15

20

25

30

Una vez completada la adición del ácido, la cromatografía en capa delgada indica una conversión casi cuantitativa a la imina. Se añade hidróxido sódico 2 N a la solución en friada para llevarla a pH 8,0. Se agregan 0,6 g de borohidruro sódico y la solución se agita durante 30 minutos a 10°C. El pH de la solución se ajusta a 2,5 mediante la adición de HCl y la solución se deja en reposo durante 10 minutos. El producto se aísla por extracción (3 veces) en cloruro de metileno a partir de una solución acuosa a pH 11. Los extractos combinados se secan sobre sulfato magnésico y el disolvente se separa bajo presión reducida, dando 12,4 g de eritromicil-A-amina, en forma de sólido vítreo. Este compuesto se disuelve en una cantidad mínima de éter dietílico, depositándose cristales de la eritromicil-A-amina (10,3 g, p.f. 125-128°C).

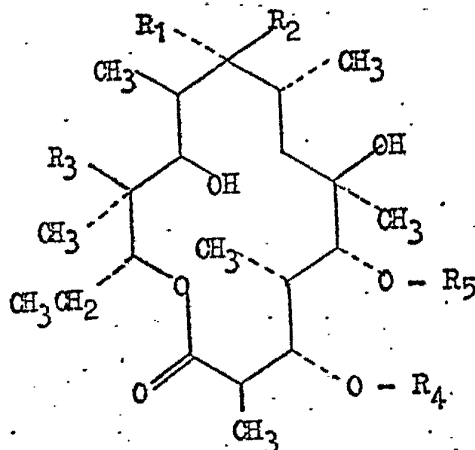
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

416514



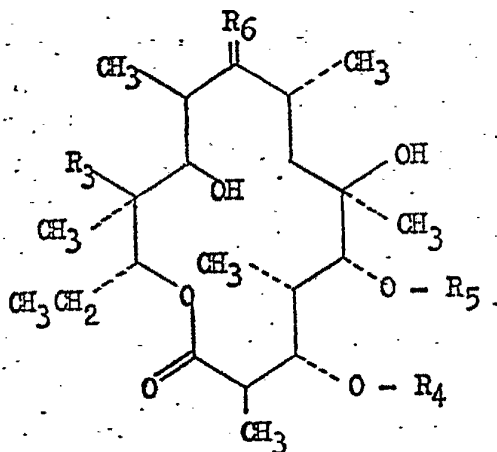
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos de eritromicilamina de fórmula:



I

donde R_1 y R_2 son diferentes y representan hidrógeno o un grupo amino, R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxil, R_4 es un grupo cladinósilo y R_5 es un grupo desosaminilo, cuyo procedimiento consiste en someter a reducción un derivado de eritromicina de fórmula:



II

donde R_3 , R_4 y R_5 son los definidos anteriormente, R_6 es un grupo =NH, y R_7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R_8 es alquilo C_{1-4} , fenilo, nitrofenilo o tolilo o bien R_7 y R_8 unidos con el átomo de carbono adyacente representan cicloalquilideno C_{5-7} , empleando un hidruro metálico complejo

30
[Handwritten signature]



416514

- 2

1 adecuado o mediante hidrógeno sobre un catalizador adecuado.

5 2. Un procedimiento según las reivindicación 1, en el que dicho hidruro metálico complejo es borohidruro sódico o potásico.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho catalizador es un catalizador de metal noble.

10 4. Un procedimiento según la reivindicación 3 en el que dicho catalizador de metal noble es platino, paladio, rutenio o rodio.

15 5. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, en el que se consigue la conversión sustancialmente completa de eritromicin-A-imina o eritromicin-B-imina a eritromicil-A-amina y eritromicil-B-amina respectivamente, por reducción con borohidruro sódico.

20 6. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE ERITROMICILAMINA".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de trece páginas mecanografiadas.

Madrid, 2 de Julio de 1973

BERNARDO UNGRÍA
P.D.

25

30