

344842

344842

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

DOCTOR ANDREU, S.A.

entidad española, domiciliada en Barcelona,
calle Moragas, nº 15, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTE-
RES DE LA OXIMA DE ERITROMICINA"

CONCEDIDA

- 8 JUN. 1976

**POOR
QUALITY**

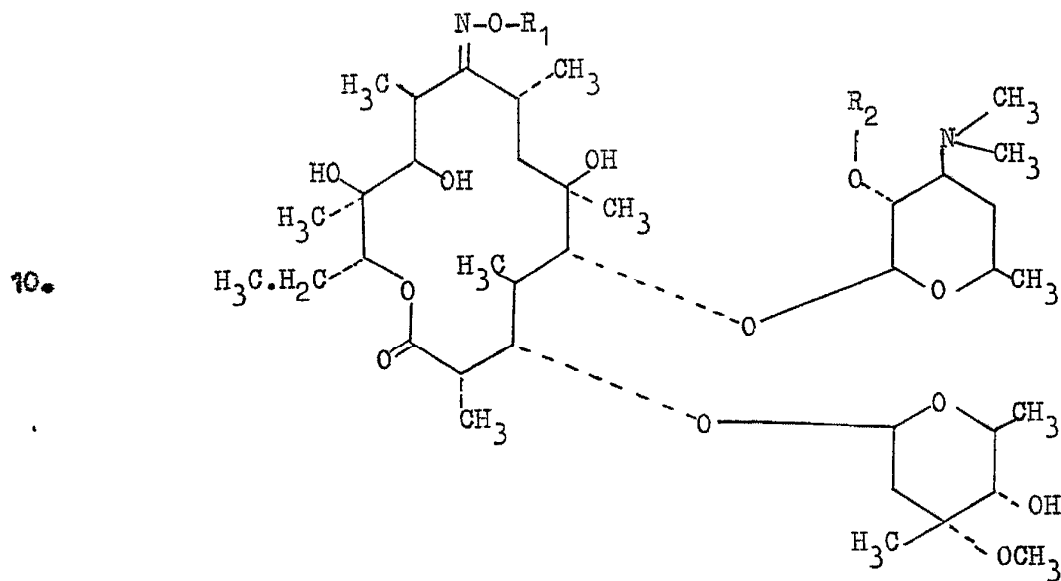
Pat. Cl.: 1076 131/00; 1076 D3/5/00

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere, conforme se indica en su enunciado, a un procedimiento para la preparación de éteres de la oxima de eritronicina. -----

Estos compuestos responden a la fórmula estructural

5. (I): -----



15. en la que: -----

R₁ puede ser un radical acilo alifático o aromático. -----

R₂ puede ser hidrógeno o un radical acilo alifático o aromático. -----

5. La invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de los referidos compuestos que, esencialmente, se caracteriza porque se hace reaccionar la oxima de eritromicina con el correspondiente cloruro de ácido, alifático o aromático, en un medio constituido por un disolvente orgánico anhidro inerte hacia la reacción, tal como acetona, en presencia de una sal alcalina metálica y llevando la reacción a temperatura ambiente, para obtener un compuesto de fórmula estructural (I), definida precedentemente. - - - - -

10. Para la preparación de los monodésteres de la oxima se usa una cantidad estequiométrica de cloruro de ácido, mientras que para la obtención de diésteres se usa un exceso del correspondiente cloruro de ácido, en cuyo caso la reacción puede transcurrir tanto a temperatura ambiente como a temperaturas elevadas. - - - - -

15. Para facilitar la comprensión de las precedentes ideas, se describen seguidamente unos ejemplos de realización de la invención, los cuales, dado su carácter meramente ilustrativo, deberán ser considerados como desprovistos de todo alcance limitativo respecto a la protección legal. - - - - -

20. EJEMPLO I

Como n-butilato de la oxima de eritromicina (DAN-1708)

25. Se disuelven 5,02 g (0,0067 moles) de la oxima de eritromicina en 100 ml de acetona anhidra exenta de metanol. Se añaden 2,8 g de NaHCO_3 anhidro y a continuación una disolución de 0,71 g de cloruro de n-butirilo en 10 ml de acetona anhidra,

- gota a gota y con agitación, durante 1 hora. Se agita luego 1 hora a temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se concentra hasta sequedad y el residuo sólido se disuelve en cloroformo (100 ml). Se filtra y el filtrado se lava con una disolución acuosa de NaHCO_3 al 5% y luego con agua. Se decanta la capa de cloroformo y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtra y se concentra el filtrado. El residuo sólido se purifica recristalizándolo en acetona- H_2O . Se obtienen así 3 g del mono n-butirato de la oxima de eritromicina puro que funde a 125-8° C. Rendimiento 55 %.

Análisis para $\text{C}_{41}\text{H}_{74}\text{N}_2\text{O}_{14}$ -----

Calculado: 60,12 % C, 9,11 % H, 3,42 % N. -----

Hallado : 59,95 % C, 9,35 % H, 3,31 % N. -----

EJEMPLO II

15. Monofenilacetato de la oxima de eritromicina (DAN-1710)

Se obtiene a partir de 5,02 g (0,067 moles) de oxima de eritromicina, 1,03 g de cloruro de fenilacetilo y 2,8 g de NaHCO_3 anhidro según el procedimiento descrito en el ejemplo I. Purificado rinde 3,8 g (rendimiento: 60 %) de producto que funde a 120-5° C.

Análisis para $\text{C}_{45}\text{H}_{74}\text{N}_2\text{O}_{14}$ -----

Calculado: 62,33 % C, 8,60 % H, 3,23 % N. -----

Hallado : 62,12 % C, 8,65 % H, 3,10 % N. -----

EJEMPLO III

25. Mono 2-fenoxi-propionato de la oxima de eritromicina (DAN-1706)

Se obtiene a partir de 4 g (0,00534 moles) de oxima de eritromicina, 0,98 g de cloruro de 2-fenoxi propionilo y 2,24 g de NaHCO_3 anhidro según el procedimiento descrito en el ejemplo I. Rinde 2,1 g de producto puro que funde a 125-8° C. (Rendimiento 40 %).

- 5. Análisis para $\text{C}_{46}\text{H}_{76}\text{N}_2\text{O}_{15}$:
 - Calculado: 61,59 % C, 3,12 % N, 8,54 % H.
 - Hallado : 61,43 % C, 3,17 % N, 8,78 % H.

EJEMPLO IV

mono p-clorofenoxiacetato de la oxima de eritromicina (DAE-1707)

- 10. Se obtiene a partir de 4,50 g (0,006 moles) de oxima de eritromicina, 1,23 g de cloruro de p-clorofenoxiacetilo y 2,6 g de NaHCO_3 anhidro según el procedimiento descrito en el ejemplo I. Rinde así 1,3 g de producto puro que funde a 120-5° C (η : 24 %).

- 15. Análisis para $\text{C}_{45}\text{H}_{73}\text{ClN}_2\text{O}_{15}$:
 - Calculado: 58,90 % C, 8,02 % H, 3,05 % N.
 - Hallado : 58,95 % C, 8,01 % H, 2,93 % N.

EJEMPLO V

mono 3,4-dimetoxi benzoato de la oxima de eritromicina (DAE-1711)

- 20. Se obtiene a partir de 5,02 g (0,0067 moles) de oxima de eritromicina, 1,34 g de cloruro de 3,4-dimetoxibenzoilo y 2,8 g de NaHCO_3 anhidro, según el procedimiento descrito en el ejemplo I. Rinde 2,3 g de producto puro que funde a 140-5° C (η : 45 %).

Análisis para $C_{46}H_{76}N_2O_{16}$: - - - - -

Calculado: 60,51 % C, 8,39 % H, 3,07 % N. - - - - -

Hallado : 59,9 % C, 8,41 % H, 2,85 % N. - - - - -

EJEMPLO VI

5. Diacrilato de la oxima de eritromicina (DAN-1703)

Se disuelven 5,02 g (0,0067 moles) de oxima de eritromicina en 60 ml de acetona anhidra exenta de metanol. Se añaden 6 g de $NaHCO_3$ anhidro y a continuación una disolución de 1,81 g de cloruro de acrililo en 20 ml de acetona anhidra, gota a gota y bajo agitación, durante 1 hora. Se deja luego toda la noche a temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se concentra y el residuo sólido se disuelve en $CHCl_3$ (100 ml). Se filtra y el filtrado se lava con solución acuosa de NaOH al 5% y luego con agua. Se decanta la capa de cloroformo y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtra y se concentra el filtrado. El residuo sólido se recristaliza de acetona- H_2O , rindiendo así 2,1 g de producto puro que funde a 130-40° C (η : 42 %).

Análisis para $C_{43}H_{72}N_2O_{15}$: - - - - -

Calculado: 60,26 % C, 8,47 % H, 3,27 % N. - - - - -

20. Hallado : 60,34 % C, 8,51 % H, 3,15 % N. - - - - -

EJEMPLO VII

El n-butirato de la oxima de eritromicina (DAN-1709)

Se obtiene a partir de 5,02 g (0,0067 moles) de oxima de eritromicina, 2,13 g de cloruro de n-butirilo y 5 g de $NaHCO_3$

anhidro según el procedimiento descrito en el ejemplo VI, pero sustituyendo la agitación a temperatura ambiente durante una noche por el calentamiento a reflujo durante 2 horas. Rinde 4,5 g de producto puro (η : 60 %) de punto de fusión 134-86 C.

9. Análisis para $C_{45}H_{60}N_2O_{15}$: - - - - -
- Calculado: 60,79 % C, 9,07 % H, 3,15 % N. - - - - -
- Hallado : 61,11 % C, 9,14 % H, 2,97 % N. - - - - -

EJEMPLO VIII

Digimato de la oxima de eritromicina (DAR-1704)

10. Se obtiene a partir de 5,02 g (0,0067 moles) de oxima de eritromicina, 3,33 g de cloruro de cinerolo y 5 g de $NaHCO_3$ anhidro, según el procedimiento descrito en el ejemplo VII. Rinde 3,8 g de sólido puro que funde a 130-69 C (η : 40 %).

- Análisis para $C_{55}H_{80}N_2O_{15}$: - - - - -
- Calculado: 65,46 % C, 7,99 % H, 2,78 % N. - - - - -
- Hallado : 65,47 % C, 8,21 % H, 2,60 % N. - - - - -

EJEMPLO IX

Di-2-fenoxi propionato de la oxima de eritromicina (DAR-1705)

20. Se obtiene a partir de 5,02 g (0,0067 moles) de oxima de eritromicina, 3,7 g de cloruro de 2-fenoxipropionilo y 5 g de $NaHCO_3$ anhidro, según el procedimiento descrito en el ejemplo VII. Rinde 4 g de producto puro que funde a 110-159 C (η : 45 %). - - - - -

Análisis para $C_{55}H_{84}N_2O_{17}$ - - - - -

Calculado: 63,20 % C, 8,10 % H, 2,68 % N. - - - - -

Hallado : 63,30 % C, 8,18 % H, 2,49 % N. - - - - -

EJEMPLO K

5. Di 3,4-dimetoxibenzoato de la oxima de eritromicina (DAN-1712)

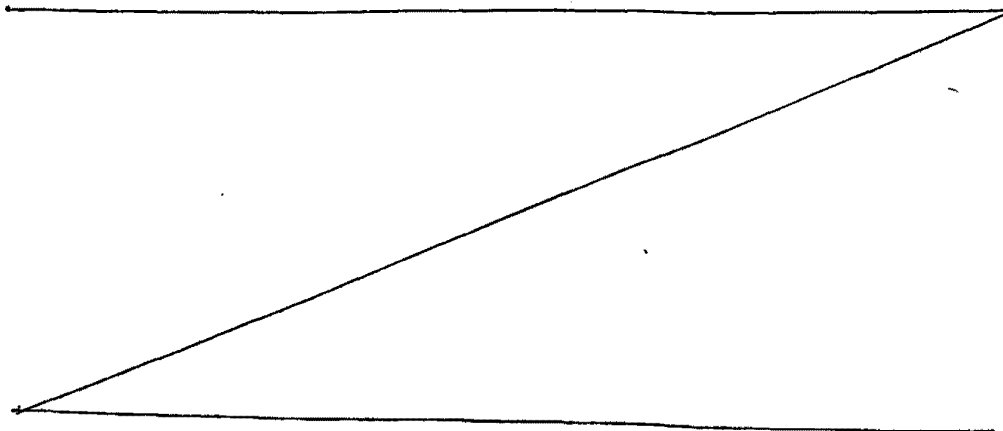
Se obtiene a partir de 5,02 g (0,0067 moles) de oxima de eritromicina, 4,01 g de cloruro de 3,4-dimetoxibenzoilo y 5 g de H_2CO_3 anhidro. Rinde 3,4 g de producto puro que funde a $127-30^{\circ}C$ (η : 30 s). - - - - -

10. Análisis para $C_{55}H_{84}N_2O_{19}$ - - - - -

Calculado: 61,32 % C, 7,86 % H, 2,60 % N. - - - - -

Hallado : 60,93 % C, 7,86 % H, 2,90 % N. - - - - -

15. Las actividades antibióticas de los derivados mono y diacilados obtenidos, han sido determinadas por difusión en placa de agar, frente a Sarcina lutea ATCC 9341. Los resultados se indican en la tabla siguiente: - - - - -



Compuesto	Actividad teórica	Actividad hallada
DAN-1703	856 mcg/mg	633 mcg/mg
DAN-1704	727 mcg/mg	No activo
DAN-1705	702 mcg/mg	561 mcg/mg
5. DAN-1706	818 mcg/mg	637 mcg/mg
DAN-1707	800 mcg/mg	768 mcg/mg
DAN-1708	896 mcg/mg	716 mcg/mg
DAN-1709	825 mcg/mg	775 mcg/mg
DAN-1711	804 mcg/mg	643 mcg/mg
10. DAN-1712	681 mcg/mg	156 mcg/mg

15. Describas convenientemente las características de la invención, se hace constar que en la misma se podrán introducir cuantas variantes de detalle pueda aconsejar la experiencia, siempre que con ello no se modifique su esencialidad que es la que se resume y concreta en la siguiente: - - - - -

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

20. 1.- Procedimiento para la preparación de ésteres de la oxina de eritromicina, caracterizado porque se hace reaccionar la oxina de eritromicina con el correspondiente cloruro de ácido, alifático o aromático, en un medio constituido por

5. un disolvente orgánico anhidro inerte hacia la reacción, en presencia de una sal alcalino metálica y llevando la reacción a temperaturas ambiente, para obtener un compuesto de fórmula estructural (I), definida en la presente memoria descriptiva, en la que R_1 puede ser un radical acilo alifático o aromático y R_2 puede ser hidrógeno o un radical acilo alifático o aromático. - - - - -

10. 2.- Procedimiento para la preparación de ésteres de la oxima de eritromicina, según la anterior reivindicación, caracterizado porque la oxima de eritromicina se hace reaccionar con la cantidad estequiométrica del correspondiente cloruro de ácido, para obtener un monoéster compuesto de fórmula estructural (I), en la que R_1 es un radical acilo alifático o aromático y R_2 es un hidrógeno. - - - - -

15. 3.- Procedimiento para la preparación de ésteres de la oxima de eritromicina, según la reivindicación 1, caracterizado porque la oxima de eritromicina se hace reaccionar con un exceso del correspondiente cloruro de ácido en un disolvente orgánico anhidro, para obtener un éster, compuesto de fórmula estructural (I) en la que R_1 y R_2 son iguales y consisten en un radical acilo alifático o aromático, sustituido o no. -

20.

4.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE LA OXIMA DE ERITROMICINA". - - - - -

25. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de once hojas foliadas y mecan-

grafiadas por una sola de sus caras.

opf

MADRID, 19 FEB. 1975

P. A. M. CURELL SUÑOL

