



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 122 905**

⑫ Número de solicitud: 009601561

⑬ Int. Cl.⁶: C07H 23/00
C07H 17/00

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **11.07.1996**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.1998**

Fecha de concesión: **09.06.1999**

Fecha de modificación de las reivindicaciones:
03.06.1999

⑰ Fecha de anuncio de la concesión: **16.11.1999**

⑱ Fecha de publicación del folleto de patente:
16.11.1999

⑲ Titular/es: **Astur-Pharma, S.A.**
C/ Caleruega, 79- 5º BI
28033 Madrid, ES

⑳ Inventor/es:
Bayod Jasanada, Miguel Santos y
Fernández González, José Ramón

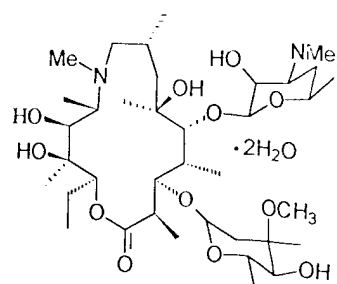
㉑ Agente: **Isern Jara, Nuria**

㉒ Título: **Síntesis de 11,12 - hidrogenoortoborato de 9 - desoxo - 9a - aza - 11,12 - desoxi - 9a - metil - 9a - homoeritromicina A. Un procedimiento para la preparación de 9 - desoxo - 9a - aza - 9a - metil - 9a - homoeritromicina A dihidrato (Azitromicina dihidrato).**

㉓ Resumen:

Síntesis de 11,12-hidrogenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-metil-9a-homoeritromicina A. Un procedimiento para la preparación de 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A dihidrato (Azitromicina dihidrato).

La preparación de azitromicina dihidrato a partir de 11,12-hidrogenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-metil-9a-homoeritromicina A, obtenido en un proceso por pasos desde 9-desoxo-6-desoxi-6,9-epoxi-9,9a-dihidro-9a-azahomoeritromicina A es un procedimiento que tiene lugar en condiciones suaves y con buenos rendimientos.



Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el artº 37.3.8 LP.

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. C/Panamá, 1 - 28036 Madrid

ES 2 122 905 B1

DESCRIPCION

Síntesis de 11,12-hidrogenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-metil-9a-homoeritromicina A. Un procedimiento para la preparación de 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homocritromicina A dihidrato (Azitromicina dihidrato).

Antecedentes

Azitromicina es el nombre genérico USAN del producto 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A (4), un compuesto derivado de la eritromicina A, que constituye el primer ejemplo de una nueva clase de antibióticos (azálidos) y que es un eficaz agente terapéutico en el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual, infecciones del aparato respiratorio e infecciones de la piel (H.A Kirst, G.D. Sides, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1989, 33, 1419-1422).

En la Figura 1 se representan los antecedentes bibliográficos referentes a la síntesis de este macrólido. La azitromicina ha sido descrita por primera vez por S. Djokic y G. Kobrehel en la Pat. Bel. n° 892.357 y en su relacionada US Pat. n° 4.517.359, mediante la alquilación reductiva de 9-desoxo-9a-aza-9a-homoeritromicina A (3), por tratamiento de dicha amina con una mezcla de ácido fórmico y formaldehído acuoso a reflujo de cloroformo, siguiendo las condiciones experimentales clásicas de la reacción de Eschweiler-Clarke.

La síntesis de 9-desoxo-9a-aza-9a-homoeritromicina A (3), se encuentra descrita por S. Djokic y G. Kobrehel en US Pat. n° 4.328.334, y en *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1986, 1881. En estas publicaciones este producto se encuentra nombrado como 10-dihidro-10-deoxo-11-azaeritromicina A, y se obtiene mediante una secuencia de síntesis que esquemáticamente consta de:

- Obtención de la oxima de la eritromicina A (1) mediante reacción de la eritromicina A con hidroxilamina clorhidrato.
- Obtención del iminoéter 9-desoxo-6-desoxi-6,9-epoxi-9,9a-dihidro-9a-azahomoeritromicina A (2) mediante una transposición de la oxima de la eritromicina A (1). Este iminoéter y su procedimiento de obtención también está descrito en Pat. WO 94/26758 y en Eur. Pat. 0.137.132. En US Pat n° 4,328,324 se le asigna erróneamente a este iminoéter la estructura de la lactama obtenida mediante una transposición de Beckman a partir de la oxima de la eritromicina
- Obtención de 9-desoxo-9a-aza-9a-homoeritron-úcina A (3) por reducción del iminoéter (2) mediante borohidruro sódico en metanol, o mediante hidrogenación catalítica en presencia de dióxido de platino y con ácido acético como disolvente.

En la bibliografía antes mencionada la reducción del iminoéter 9-desoxo-6-desoxi-6,9-epoxi-9,9a-dihidro-9a-azahomoeritronúcina A (2), se puede llevar a cabo siguiendo dos métodos diferentes:

- a) Reducción con borohidruro de sodio en metanol a 0 °C. Este método presenta una serie de inconvenientes: el metanol destruye al agente reductor, y alguna de las operaciones que incluye el aislamiento del producto de reacción (azaeritromicina) afecta a la calidad del mismo. En la bibliografía antes citada se describe cómo, en presencia de medios ácidos acuosos, la azaeritromicina (3) se hidroliza parcialmente para dar desosaminilazaeritromicina (6) (S. Djokic y col. en *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1986, 1881).
- b) Hidrogenación catalítica con dióxido de platino a elevadas presiones (70 atm). Los inconvenientes de este método, desde su punto de vista de aplicación industrial son evidentes: las elevadas presiones de trabajo y la manipulación del dióxido de platino

La reacción de Eschweiler-Clarke utilizada en US Pat. n° 4.517.359, y en *J. Chem. Res.*, 1988, 132; e *idem miniprint.*, 1988, 1239, para la obtención de azitromicina (4) presenta como principal inconveniente la formación de algunas impurezas de reacción como es el caso de la formamida derivada de la amina 9-desoxo-9a-aza-9a-homoeritromicina A.

Los estudios de elucidación estructural de la azitromicina (4) (S. Djokic y G. Kobrehel *J. Chem. Res.*, 1988, 132; e *idem miniprint.*, 1988, 1239) han puesto de manifiesto su existencia en dos formas cristalinas: higroscópica monohidrata (4) y cristalina difhidrata no higroscópica (5). Siendo esta última forma la preferida para su manipulación con el objetivo de preparar formulaciones de uso terapéutico, como se describe en Eur. Pat. n° 0.298.650

Descripción de la invención

En la Figura 2 se representa el objeto de la presente invención, que consiste en la obtención en cuatro pasos de 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, azitromicina dihidrato (5), a partir del iminoéter 9-desoxo-6-desoxi-6,9-epoxi-9,9a-dihidro-9a-azahomoeritromicina A (2). El procedimiento aquí descrito supone la preparación de dos nuevos productos que son usados como intermediarios de síntesis de la azitromicina: 11,12-hidrogenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-,11,12-desoxi-9a-homoeritromicina A (8), y 11,12-hidrogenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-metil-9a-homoeritromicina A (9). También es objeto de la presente invención, la conversión de la forma higroscópica de la azitromicina (4) en su forma dihidrato no higroscópica (5), mediante agitación de la forma higroscópica en una mezcla de acetona-agua con siembra de cristales de la forma dihidrato.

El diseño del nuevo procedimiento de síntesis de azitromicina objeto de la presente invención parte de la cuidadosa comparación del producto obtenido y del juego de impurezas presentes en diferentes lotes de azitromicina obtenidos a escala de laboratorio mediante la repetición de las condiciones experimentales descritas por los descubridores del producto (S. Djokic y col) en *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1986, 1881, *J. Chem. Res.*, 1988, 132; e *idem miniprint.*, 1988, 1239.

Los diversos lotes estudiados se diferencian en la forma de obtención de la mencionada azaeritromicina a partir del iminoéter 9-desoxo-6-desoxi-6,9-epoxi-9,9a-dihidro-9a-azahomocritromicina A (2): bien por reducción con borohidruro de sodio, bien por hidrogenación catalítica.

Estos estudios nos han permitido realizar las siguientes observaciones originales:

- La reducción del iminoéter 9-desoxo-6-desoxi-6,9-epoxi-9,9a-dihidro-9a-azahomoeritromicina A (2) mediante hidrogenación catalítica es posible en presencia de platino sobre carbón activo como catalizador. El método descrito en la presente invención para la reducción de 9-desoxo-6-desoxi-6,9-epoxi-9,9a-dihidro-9a-azahomocritromicina A (2) consiste en su hidrogenación catalítica a baja presión (entre 3 y 10 atm) en presencia de platino sobre carbón activo como catalizador, y con el uso como disolventes de sistemas acuosos ácidos: metanol/agua/ác. clorhídrico o ácido acético acuoso 2 N. Los tiempos de reducción son moderados (12-16 horas), y el trabajo experimental de aislamiento de 9-desoxo-9a-aza-9a-homoeritromicina A (3) es sencillo y no afecta a su estabilidad: simple filtración del catalizador, y posteriores extracción en medio alcalino, concentración y precipitación.
- En el estudio de los contaminantes presentes en la 9-desoxo-9a-aza-9a-homoeritromicina A (3) (azaeritromicina) obtenida por reducción con borohidraro de sodio se ha observado la presencia de un contaminante no descrito en la bibliografía: 11,12-hidrogenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-,11,12-desoxi-9a-homoeritron-úcina A(9).
- En el estudio de los contaminantes presentes en la 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A (azitromicina) (4), preparada a partir de la azacritromicina obtenida vía reducción con borohidruro sódico, se ha observado también la presencia de un contaminante no descrito en la bibliografía: 11,12-hidrogenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-metil-9a-homoeritromicina A (9).

La formación de estos 11,12-hidrogenoortoboratos no debe sorprender, pues como es sabido, la formación de este grupo funcional es uno de los métodos clásicos de protección de dioles vecinales (*"Protective Groups in Organic Synthesis"* T.W. Greene, Wiley & Sons, 2nd, p 115, 141, y 173 ; R.J.Ferrier, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.; 35,31-80, 1978)

La presencia de boro en los compuestos (8) y (9) se puso de manifiesto mediante ^{11}B -RMN y espectroscopía de masas. Para su elucidación estructural se ha recurrido a técnicas especiales de RMN como son las correlaciones bidimensionales heteronucleares: HMQC y HMBC. Se puede afirmar que los grupos OH que ocupan las posiciones 11 y 12 del macrófido se unen al átomo de boro, como se deduce de los desapantallamientos que presentan dichos átomos de carbono:

producto				
	3	4	8	9
C ₁₁	71,94	72,32	79,63	79,40
C ₁₂	72,63	73,08	76,46	77,09

* Disolvente: CDCl_3

* $T^a = 293\text{ }^\circ\text{K}$

5 * ν de ^1H =400 MHz; ν de ^{13}C = 100,61 MHz

El procedimiento de síntesis de 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritronicina A (azitromicina) (4) objeto de la presente invención consiste en utilizar los 11,12-hidrogenoortoboratos (8) y (9) como intermedios de síntesis, modificando adecuadamente las condiciones de reacción de manera que sean los
10 productos intermedios obtenidos. La ventaja sustancial de este método de síntesis es que al realizar la hidrólisis de 11,12-hidrogenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-metil-9a-homoeritronicina A (9), en las condiciones descritas en la parte experimental, se minimiza tanto la presencia de desosamin-flazaeritromicina (6) y desosaminilazitromicina (7) (productos de degradación ácida), como la presencia de los propios 11,12-hidrogenoortoboratos (8) y (9), todos ellos contaminantes de síntesis de la azitro-
15 micina (4). La concentración de 11,12-hidrogenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-metil-9a-homoeritronicina A (9) como contaminante es un factor determinante en la conversión de azitronficina higroscópica (4) en azitronficina dihidrato (5).

De este modo, el producto que es objeto de esta invención se obtiene por un procedimiento que consta de las siguientes etapas :

- El primer paso es la reducción del iminoéter 9-desoxo-6-desoxi-6,9-epoxi-9,9a-dihidro-9a-aza-homoeritronicina A (2) con borohidruro de sodio en metanol entre -10 y 0°C . El trabajo experi-
25 mental del proceso se realiza en medio acuoso pero con ausencia de ácido mineral. Lo que conduce a la obtención de 11,12-hidrogenoortoborato, de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-homoeritronicina A (8)
- El segundo paso es la alquilación reductiva de 11,12-hidrógenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-homoeritronicina A (8) con formaldehído y ácido fórmico a reflujo de un disol-
30 vente orgánico (preferentemente clorofonno o acetonitrilo). De esta manera se obtiene 11,12-hidrógenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-metil-9a-homoeritronicina A (9).
- El tercer paso es la hidrólisis en medio orgánico (preferentemente acetonitrilo) y presencia de ácido mineral diluido (preferentemente ácido sulfúrico) de 11,12-hidrógenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-metil-9a-homoeritronúcina A (9) para obtener azitromicina en su forma higroscópica
35 (4).
- El cuarto paso es la recristalización de la azitromicina higroscópica de una mezcla de acetona y agua para obtener la 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritronicina A dihidrato (azitromicina dihidrato) (5).
40

La azitromicina dihidrato, es fácilmente distinguible de la azitromicina higroscópica mediante los siguientes ensayos diferenciales :

- a) La forma dihidrata mantiene constante su contenido porcentual en agua en unos valores (4,5-5 %) muy próximos al valor teórico (4,6 %).
45
- b) El análisis termogravimétrico (TGA) de la azitromicina dihidrato indica una pérdida total de peso entre el 4,5 y el 5 % a 200°C , con una gráfica sin inflexiones en todo el proceso.
- c) El análisis de calorimetría diferencial (DSC) de la azitromicina dihidrato muestra la presencia de una única endoterma que puede variar entre 126 y 135°C , con una energía absorbida en el proceso que oscila entre 27 y 34 cal/g.
50
- d) Los espectros de infrarrojo en KBr de ambas formas cristalinas presentan claras diferencias:

55

60

azitromicina dihidrato	azitromicina higroscópica
ν (cm^{-1})	ν (cm^{-1})
3500 y 3600,2 bandas agudas	3500,1 banda ancha
1340	no presenta
1270 y 1285,2 bandas agudas	1280,1 banda ancha
1080	no presenta

Parte experimental

- *Preparación de 9-desoxo-9a-aza-9a-homoeritromicina A.* Se disuelven 2 g del iminoéter 9-desoxo-6-desoxi-6,9-epoxi-9,9a-dihidro-9a-aza-homoeritromicina A en una disolución de 4,8 ml de ácido acético en 40 ml de H_2O , y se adicionan 2 g de Platino sobre carbón activo al 5 % (con un contenido en H_2O del 60 %), y se inicia la hidrogenación a una presión de 75 psi. Después de 12 horas de reacción se filtra el catalizador y se descarga la fase líquida sobre 100 ml de cloruro de metileno y 100 ml de H_2O , se lleva la fase acuosa a pH=9 y se decanta la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con 2 x 50 ml de cloruro de metileno, se reúnen las fase orgánicas, se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora para dar 1,55 g de 9-desoxo-9a-aza-9a-homocritromicina A.

IR (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3500, 2980, 2960, 1740, 1470, 1380, 1180, 970 \text{ cm}^{-1}$
 ^1H -RMN (CDCl_3) $\delta = 2,3$ (NMe₂), 3,35 (OMe), ppm
 (parcial)
 ^{13}C -RMN (CDCl_3) $\delta = 178,9$ (C=O), 72,63(C₁₂), 71,94(C₁₁), 57,3(C₉), 56,9(C₁₀), 49,4(OMe),
 (parcial) 40,2 (NMe₂) ppm
 HPLC: corresponde según *USP XXIII*
 TLC rf = 0,54 (éter de petróleo: acetato de etilo: dietilamina 75:25:10 revelador:
 etanol/vainillina (ác. sulfúrico)

- *Preparación de 11,12-hidrógenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11.12-desoxi-9a-homocritromicina A.* Se disuelven 89 g de 9-desoxo-6-desoxi-6,9-epoxi-9,9a-dihidro-9a-aza-homoeritromicina A en 450 ml de metanol y se enfría entre -5 y -10°C. Manteniendo la temperatura entre los valores mencionados se adicionan 16 porciones de 2,2 g de borohidruro sódico cada una. Se mantienen las condiciones de agitación y temperatura durante 2 h adicionales y se deja que la masa de reacción alcance los 20°C. Después de 20 h se evapora el metanol a sequedad. El residuo se disuelve en 500 ml de cloruro de metileno y 750 ml de agua, agitándose durante 30 min. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con 250 ml de cloruro de metileno. Se reúnen las fases orgánicas, se filtra sobre celite, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a sequedad para dar 85 g de 11,12-hidrógenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11. 12-deso)d-9a-homoeritromicina A

IR (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3500, 2980, 2960, 1730, 1470, 1390, 1170, 1090, 1060 \text{ cm}^{-1}$
 ^1H -RMN (CDCl_3) $\delta = 2,21$ (NMe₂), 3,27 (OMe) ppm.
 (parcial)
 ^{13}C -RMN (CDCl_3) $\delta = 180,0$ (C=O), 79,63 (C₁₁), 76,46 (C₁₂) 58,7 (C₁₀), 57,1 (C₉), 49,4 (OMe),
 (parcial) 40,2 (NMe₂) ppm
 ^{11}B -RMN (CDCl_3) $\delta = 9,9$ ppm ω 1/2 = 200 Hz
 TLC rf = 0,28 (éter de petróleo: acetato de etilo: dietilamina 75:25: 10 revelador:
 etanol/vainillina (ác. sulfúrico)

- *Preparación de 11,12 - hidrógenoortoborato de 9 - desoxo - 9a - aza - 11,12 - desoxi - 9a - metil - 9a - homoeritromicina A.* Se disuelven 50 g de 11,12 - hidrógenoortoborato de 9 - desoxo - 9a - aza - 11.12 - desoxi - 9a - homocritromicina A en 500 ml de cloroformo y se adiciona una mezcla de 5,5

ES 2 122 905 B1

ml de ácido fórmico y 11,75 ml de formaldehído acuoso al 35 - 40 %. La masa de reacción se calienta a reflujo durante 14 h, y posteriormente se enfría a 15 - 20°C. Se adicionan 500 ml de agua y se lleva a pH=4 por adición de ácido sulfúrico al 20 %. Se agita durante 15 min y se separa la fase orgánica que se despreja. A la fase acuosa ácida se adicionan 350 ml de cloruro de metileno, y se adiciona sosa 48 % hasta pH=9 de la fase acuosa. Se agita 15 min y se separa la fase orgánica inferior. La fase acuosa alcalina se extrae con 2 x 100 ml de cloruro de metileno. Las fases orgánicas se reúnen y se filtra sobre celite, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad. El residuo obtenido se lava 2 veces con 250 ml de éter etílico, obteniéndose un residuo seco de 29 g de 11,12 - hidrógenoortoborato de 9 - desoxo - 9a - aza - 11,12 - desoxi - 9a - metil - 9a - homoeritromicina A

IR (KBr) $\nu_{max} = 3500, 1730, 1470, 1390, 1090, 1070 \text{ cm}^{-1}$
 ^1H -(CDCl₃) $\delta = 2,00 \text{ (Nme}_2\text{)}, 2,30 \text{ (NMe)}, 3,37 \text{ (OMe)} \text{ ppm}$
 (parcial)
 ^{13}C -RMN (CDCl₃) $\delta = 179,9 \text{ (C=O)}, 79,40 \text{ (C}_{11}\text{)}, 77,09 \text{ (C}_{12}\text{)}, 68,84 \text{ (C}_9\text{)}, 64,08 \text{ (C}_{10}\text{)}, 49,36 \text{ (OMe)}, 40,18 \text{ (NMe}_2\text{)}, 34,39 \text{ (NMe)} \text{ ppm}$
 (parcial)
 ^{11}B -RMN (CDCl₃) $\delta = 10,1 \text{ ppm } \omega \text{ } 1/2 = 180 \text{ Hz}$
 m/e $M^+ = 775,5$
 TLC rf = 0,38 (éter de petróleo: acetato de etilo: dietilamina 75:25:10 revelador: etanol/vainillina (ác. sulfúrico))

· *Hidrólisis de 11,12 - hidrógenoortoborato de 9 - desoxo - 9a - aza - 11,12 - desoxi - 9a - metil - 9a - homocritromicina A. Síntesis de 9 - desoxo - 9a - aza - 9a - metil - 9a - homocritromicina A (Azitromicina).* Se disuelven 22 g de 11,12 - hidrógenoortoborato de 9 - desoxo - 9a - aza - 11,12 - desoxi - 9a - metil - 9a homoeritromicina A en 250 ml de acetonitrilo y se adicionan 125 ml de agua. Se adiciona ácido sulfúrico 20 % hasta pH=2 y se mantiene la agitación durante 30 min. Se descarga la disolución ácida sobre una mezcla de 350 ml de cloruro de metileno y 350 ml de agua, adicionado sosa 48 % de manera inmediata hasta que el pH de la fase acuosa es 9. Se agita 15 min y se separa la fase orgánica inferior. La fase acuosa alcalina se extrae con 2 x 100 ml de cloruro de metileno. Se reúne el cloruro de metileno, se filtra sobre celite y se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en 50 ml de etanol y se adicionan durante 30 min 60 ml de agua. Se deja precipitar durante 2 h, se filtra y se seca a vacío y 40°C para dar 15 g de 9 - desoxo - 9a - aza - 9a - metil - 9a - homoeritromicina A (Azitromicina)

IR (KBr) $\nu_{max} = 3500, 3000, 2970, 1740, 1470, 1380, 1280, 1060 \text{ cm}^{-1}$
 ^1H -RMN (CDCl₃) $\delta = 2,31 \text{ (Nme}_2\text{)}, 2,34 \text{ (NMe)}, 3,38 \text{ (OMe)} \text{ ppm}$
 (parcial)
 ^{13}C -RMN (CDCl₃) $\delta = 178,9 \text{ (C=O)}, 73,08 \text{ (C}_{12}\text{)}, 72,32 \text{ (C}_{11}\text{)}, 69,88 \text{ (C}_9\text{)}, 62,43 \text{ (C}_{10}\text{)}, 49,37 \text{ (OMe)}, 40,23 \text{ (NMe}_2\text{)}, 35,92 \text{ (NMe)} \text{ ppm}$
 (parcial)
 m/e $M^+ = 749,5$
 HPLC corresponde según *USP XXIII*
 TLC rf= 0,62 (éter de petróleo: acetato de etilo: dietilarnina 75:25:10; revelador: etanol/vainillina (ác. sulfúrico))

· *Preparación de 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homocritromicina a dihidrato.* Se disuelven 51 g de azitromicina higroscópica en 130 ml de acetona y se filtra la disolución. Durante 30 min. se adicionan 100 ml de agua y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se filtra el sólido precipitado y se seca a vacío y 40°C para dar 45 g de 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritronficina A dihidrato. Desde el punto de vista de sus datos espectroscópicos, las formas higroscópica y dihidrata solamente se diferencian en algunas bandas de su espectro de infrarrojo.

IR(KBr) $\nu_{max} = 3600, 3520, 3000, 2970, 1740, 1470, 1380, 1340, 1285, 1270, 1080, 1060 \text{ cm}^{-1}$

· *Conversión de azitromicina higroscópica en azitromicina dihidrato.* Se prepara una mezcla de 35 ml de acetona y 27 ml de agua, y se adicionan 14 g de azitromicina dihidrato. Se adicionan 3,5 g de azitromicina dihidrato y se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtra y se seca a vacío y 40°C para dar 13,6 g de azitromicina dihidrato.

REIVINDICACIONES

1. El producto: 11,12 - hidrógenoortoborato de 9 - desoxo - 9a - aza - 11,12 - desoxi - 9a - metil - 9a - homoeritromicina A

2. Un procedimiento para la preparación de 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A (Azitromicina) en su forma dihidrato cristalina **caracterizado** por la hidrólisis de 11,12 - hidrógenoortoborato de 9 - desoxo - 9a - aza - 11,12 - desoxi - 9a - metil - 9a - homoeritromicina A en un disolvente orgánico (acetato de etilo, acetonitrilo, etano ó metanol) por la acción de un ácido diluido (ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido oxálico) a temperatura ambiente en un rango de pH comprendido entre 1 y 4, para obtener azitromicina higroscópica y opcionalmente, la disolución de la forma higroscópica de la azitromicina previamente obtenida en acetona y su cristalización en la forma dihidratada mediante la adición de agua

3. Un procedimiento para la preparación de 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A (Azitromicina) en su forma dihidrata **caracterizado** por la agitación de cristales de la forma, higroscópica de azitromicina en una mezcla de acetona-agua con adición inicial de cristales de la forma dihidrata de azitromicina.

4. Un procedimiento para la obtención de 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A (Azitromicina) **caracterizado** por la hidrólisis de 11,12-hidrógenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-metil-9a-homoeritromicina A en un disolvente orgánico (preferentemente acetonitrilo o metanol) por la acción de un ácido mineral diluido (preferentemente ácido sulfúrico) a temperatura ambiente en un rango de pH comprendido entre 2 y 4.

5. Un procedimiento para la obtención de 11,12-hidrógenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-metil-9a-homoeritromicina A **caracterizado** por la reacción de 11,12-hidrógenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-homoeritromicina A con ácido fórmico y formaldehído acuoso a reflujo de un disolvente orgánico (preferentemente acetonitrilo y cloroformo).

6. Un procedimiento para la obtención de 11,12-hidrógenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-homoeritromicina A **caracterizado** por la reducción de 9-desoxo-6-desoxi-6,9-epoxi-9,9a-dihidro-9a-azahomoeritromicina A con borohidruro de sodio en metanol como disolvente, a baja temperatura (preferentemente entre -10 y 0°C); con posterior hidrólisis en ausencia de medio ácido mineral.

7. Un procedimiento para la obtención de 9-desoxo-9a-aza-9a-homoeritromicina A **caracterizado** por la hidrogenación catalítica a baja presión (entre 3 y 10 atm) de 9-desoxo-6-desoxi-6,9-epoxi-9,9a-dihidro-9a-azahomoeritromicina A usando como catalizador Platino sobre carbón, y como disolvente una mezcla de alcohol (metílico, o etílico) y ácido acuoso (preferentemente ácido acético).

The reaction scheme illustrates the conversion of compound 1 to compound 5. Compound 1 is a complex molecule featuring a decalin-like core with a ketone, a dimethylamino group (NMe₂), a methoxy group (OCH₃), and a hydroxyl group (OH). It also has a side chain with a hydroxyl group and a dimethylamino group. Compound 2 is formed from 1 by the loss of the side chain. Compound 3 is formed from 2 by the loss of the methoxy group. Compound 4 is formed from 3 by the loss of the dimethylamino group. Compound 5 is formed from 4 by the loss of the ketone group and the addition of two water molecules (2H₂O). Compound 6 is formed from 1 by the loss of the ketone group. Compound 7 is formed from 3 by the loss of the ketone group.

1 $\xrightarrow{\quad}$ **2**

2 $\xrightarrow{\quad}$ **3**

3 $\xrightarrow{\quad}$ **4**

4 $\xrightarrow{\quad}$ **5** ($\cdot 2\text{H}_2\text{O}$)

1 $\xrightarrow{\quad}$ **6**

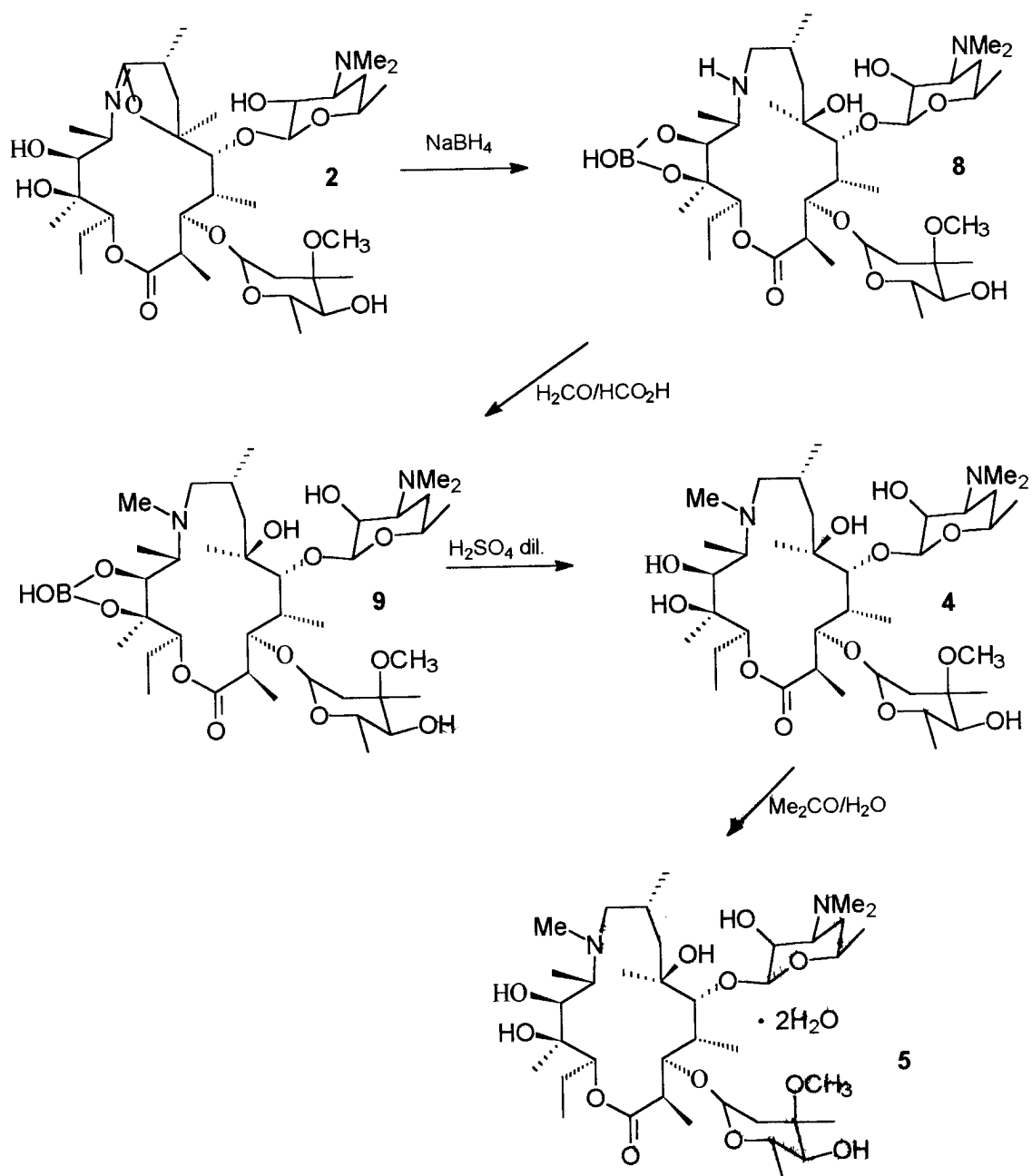
3 $\xrightarrow{\quad}$ **7**

6 $\xrightarrow{\quad}$ **5** ($\cdot 2\text{H}_2\text{O}$)

7 $\xrightarrow{\quad}$ **5** ($\cdot 2\text{H}_2\text{O}$)

J. Chem. Soc. Perkin Trans I, **1986**, 1881,
J. Chem. Res., **1988**, 132 ;
idem miniprint., **1988**, 1239

Figura 2.- Descripción de la invención





OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- ⑪ ES 2 122 905
⑫ N.º solicitud: 9601561
⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 11.07.96
⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.⁶: C07H 23/00, 17/00

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	EP 512808 A (WAKO PURE CHEM IND) 11.11.1992	1,5,6
A	EP 298650 A (PFIZER) 11.01.1989, reivindicaciones.	2

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe 23.10.98	Examinador P. Fernández Fernández	Página 1/1
--	--------------------------------------	---------------