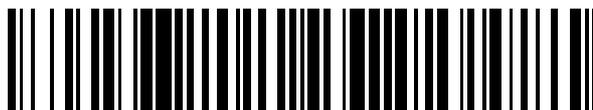


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 455**

51 Int. Cl.:

C07H 1/00 (2006.01)

C07H 17/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2011 E 11764133 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 2619214**

54 Título: **Nuevo procedimiento de preparación de 9-desoxo-9a-aza-9a-homoeritromicina modificada en el C-4" del anillo de cladinosa por un grupo epóxido**

30 Prioridad:

20.09.2010 CH 15392010

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.03.2015

73 Titular/es:

**NOVARTIS TIERGESUNDHEIT AG (100.0%)
Werk Rosental, Schwarzwaldallee 215, WRO-1032
4058 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**GARCIA, RAFAEL;
MARTORELL, ORIOL y
CODONY, ALBERT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 532 455 T3

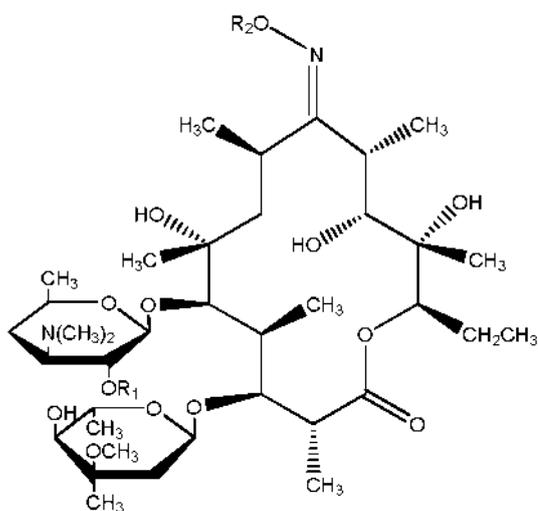
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

Los principales inconvenientes de la síntesis conocida son:

- 5 (i) El uso del altamente tóxico cloroformiato de bencilo como agente protector, del que se sabe que es un carcinógeno humano por sí mismo o como consecuencia de las impurezas que contaminan habitualmente este reactivo. Por otro lado, está clasificado como un contaminante marino, aumentando así las preocupaciones adicionales por la seguridad, especialmente cuando se manipula a escala industrial.
- 10 (ii) El aislamiento y la purificación de los intermedios del procedimiento y de la tulatromicina requieren una laboriosa cromatografía en columna con objeto de eliminar las impurezas y los productos secundarios formados durante las reacciones.
- (iii) Es necesaria una hidrogenación catalítica durante tres días para eliminar los grupos protectores introducidos después de la etapa de oxidación. Esta hidrogenación se lleva a cabo en presencia de metales tóxicos de clase 1 (es decir: paladio) que necesitan ser adecuadamente eliminados hasta unos niveles muy bajos y no deben llegar hasta la tulatromicina.
- (iv) La inestabilidad de los azálidos, en particular si el nitrógeno de la posición 9a no está metilado, provoca la degradación del esqueleto de 15 miembros del azálido, como bien se sabe y está documentado en la literatura.
- 15 Por lo tanto, existe la necesidad de un procedimiento mejorado de producción de tulatromicina que sea factible a escala industrial. Ahora se ha encontrado sorprendentemente una síntesis suave y aumentable de escala para la tulatromicina y su precursor de la anterior fórmula (1) partiendo de la 9-(E)-oxima de la eritromicina A en lugar de la azaeritromicina A.

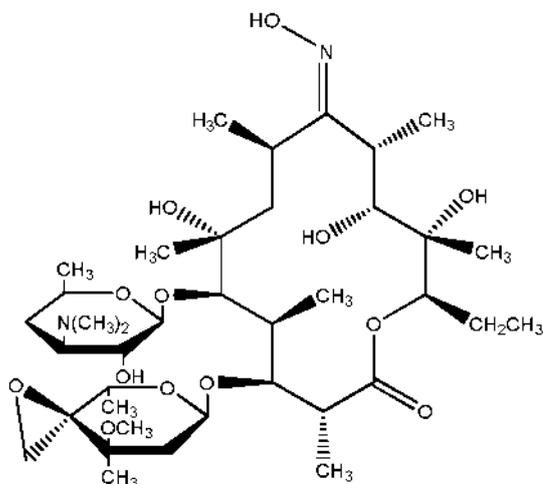
Sumario de la invención

- 20 La presente invención se refiere en un aspecto a un nuevo procedimiento de producción de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[[[(3S,4S,6R,8R)-8-metoxi-4,8-dimetil-1,5-dioxaspiro[2.5]oct-6-il]oxi]-3,5,8,10,12,14-hexametil-11-[[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)- α -D-xilohexopirano-sil]oxi]-1-oxa-6-azaciclopatdecano-15-ona de fórmula (1) anterior que comprende las etapas de:
- 25 (i) proteger el grupo hidroxilo en el C-2' y, opcionalmente, el grupo oxima en el C-9 de la 9-(E)-oxima de la eritromicina A, para obtener un compuesto de fórmula



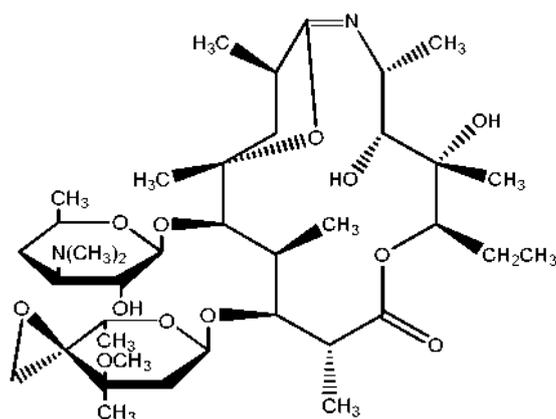
en la que R₁ es un grupo protector de hidroxilo y R₂ es hidrógeno o un grupo protector de oxima;

- (ii) oxidar el compuesto de fórmula (3) en presencia de un agente oxidante con objeto de obtener un compuesto de fórmula



(6);

(v) someter la oxima de fórmula (6) a una reordenación de Beckmann con objeto de obtener el 6,9-imino éter correspondiente de fórmula



(7);

5 y
(vi) reducir el imino éter de fórmula (7) para obtener el epóxido de fórmula (1).

De acuerdo con una forma de realización adicional de la invención, en primer lugar se prepara el epóxido de fórmula (1) de acuerdo con el procedimiento como se ha descrito anteriormente, y después se convierte en la tulatromicina de acuerdo con un procedimiento conocido *per se*, por ejemplo, a partir del documento EP 0988310 o del documento EP 1253153.

Algunas formas de realización de la invención adicionales conciernen a los nuevos intermedios de fórmulas (4), (5), (6) y (7).

Descripción detallada de la invención

La etapa (i) de la síntesis concierne a la protección selectiva del grupo hidroxilo en 2' y, opcionalmente, del grupo hidroxilo correspondiente al grupo oxima en la posición 9, mediante el uso de un grupo protector adecuado. Algunos grupos protectores hidroxilo adecuados son, por ejemplo, los mencionados en T. W. Greene y P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Nueva York, 1991, junto con grupos protectores hidroxilo familiares para los expertos en la técnica. Preferiblemente, los grupos protectores hidroxilo en la posición 2' (R_1) y en 9 (R_2) son cada uno alcanoilo C_2-C_4 , más preferiblemente acetilo o propionilo, y en particular acetilo.

Consecuentemente, R_1 es preferiblemente alcanoilo C_2-C_4 , más preferiblemente acetilo o propionilo, y en particular acetilo. R_2 es preferiblemente hidrógeno (H) o alcanoilo C_2-C_4 , más preferiblemente H o acetilo o propionilo, y en particular H o acetilo.

El material de partida de 9-(E)-oxima de la eritromicina A está disponible comercialmente o puede prepararse fácilmente de acuerdo con procedimientos sintéticos conocidos *per se*, por ejemplo, a partir de Tetrahedron Letters,

1970, pág.157.

El grupo hidroxilo en la posición C-2' y el grupo hidroxilo de la oxima pueden ser protegidos, por ejemplo, mediante el tratamiento con un ácido orgánico adecuado o un derivado del mismo, por ejemplo, con un anhídrido de ácido o con un haluro de ácido, en un disolvente aprótico polar, aproximadamente a la temperatura ambiente. La introducción de los grupos acetilo preferidos se consigue, por ejemplo, mediante el tratamiento de la 9-(E)-oxima de la eritromicina A con aproximadamente 2,5 equivalentes de anhídrido acético en un disolvente orgánico aprótico polar, por ejemplo, diclorometano, a la temperatura ambiente, de acuerdo con el procedimiento descrito por J. Berge y col., en el documento WO2004/039822. Un disolvente alternativo para esta reacción es, por ejemplo, una cetona tal como acetona o metil isobutil cetona, un éter tal como metil terc-butil éter, o un éster del ácido acético tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo o acetato de isobutilo. De acuerdo con una forma de realización preferida, tanto el grupo hidroxilo en la posición C-2' como el grupo hidroxilo de la oxima en la posición 9 son protegidos mediante una acilación, en particular, mediante una acetilación, esto es, R₁ y R₂ son ambos alcanóilo, en particular acetilo.

Los compuestos de fórmula (3) pueden ser procesados adicionalmente sin aislamiento, o pueden ser cristalizados en un disolvente o mezcla de disolventes apropiados, recogerse mediante filtración y procesarse adicionalmente con o sin secado.

La oxidación de los compuestos de fórmula (3) a las correspondientes cetonas de fórmula (4) de acuerdo con la etapa (ii) se lleva a cabo, por ejemplo, mediante el empleo de los agentes oxidantes y procedimientos usados habitualmente, por ejemplo, dimetilsulfóxido activado (DMSO) y reactivos relacionados, e incluyendo los procedimientos descritos por T. T. Tidwell en *Synthesis*, 1990, 857 - 870, y modificaciones de los mismos. El DMSO puede ser activado, por ejemplo, mediante el uso de anhídrido trifluoroacético, cloruro de oxalilo, un ácido polifosfórico, un complejo de piridina-SO₃ o anhídrido acético. La etapa de oxidación (ii) también puede llevarse a cabo mediante el uso de peryodinato de Dess-Martin, óxidos o sales de metales (cromo, manganeso o selenio, o cualquier otro oxidante. Las condiciones de reacción típicas para la oxidación se describen, por ejemplo, en el documento EP 1253153, e incluyen:

a) oxidación de Moffat: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y DMSO en presencia de trifluoroacetato de piridinio

b) oxidación de Swern:

(i) cloruro de oxalilo y DMSO en cloruro de metileno, seguido de la adición de trietilamina.

(ii) trifluoroanhídrido acético y DMSO en cloruro de metileno, seguido de la adición de trietilamina.

En una forma de realización del procedimiento descrito en el presente documento, el compuesto de fórmula (3) es oxidado a un compuesto de fórmula (4) en un medio que comprende anhídrido trifluoroacético y dimetilsulfóxido y uno o más disolventes apróticos polares, por ejemplo, cloruro de metileno o un disolvente de THF tal como tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano, a baja temperatura, por ejemplo, a entre -70 °C y -60 °C, seguido de la adición de una amina, por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina, trietilamina, *N,N*-diethylmetilamina, *N*-etilpiperidina, *N*-metilpirrolidina o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano trietilamina, en particular trietilamina, mientras se mantiene la temperatura.

En una forma de realización adicional del mismo, el compuesto resultante de fórmula (4) se aísla mediante una cristalización en un disolvente o una mezcla de disolventes apropiados. Si fuera necesario puede añadirse un antisolvente. Algunos disolventes preferidos para la cristalización de los compuestos de fórmula (4) son disolventes próticos polares y apróticos polares tales como alcoholes, cetonas o acetónitrilo. Algunos antisolventes preferidos son, por ejemplo, agua, hidrocarburos y éteres. Una forma de realización preferida de la invención concierne a un compuesto de fórmula (4), en el que R₁ y R₂ son ambos acetilo.

De acuerdo con la etapa (iii) del procedimiento de la invención, las cetonas de fórmula (4) son convertidas en los epóxidos de la fórmula (5), adecuadamente mediante el tratamiento con un iluro de azufre a baja temperatura. Un iluro de azufre preferido es metiluro de dimetilsulfonio (es decir: (CH₃)₂S⁺CH₂).

Los iluros de azufre tales como el metiluro de dimetilsulfonio se preparan mediante procedimientos convencionales conocidos *per se*. Por ejemplo, un compuesto (R)₃S⁺X⁻, en el que R es, por ejemplo, metilo, y X es preferiblemente halo, BF₄, PF₆ o un sulfonato, se trata con una base que actúa como agente de activación, por ejemplo, con hidróxido de potasio, terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, etóxido de potasio, etóxido de sodio, metóxido de sodio o hexametildisilazida de potasio.

Los disolventes típicos usados para la reacción del compuesto de fórmula (4) con un iluro de azufre son éteres, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, diisopropil éter y similares, hidrocarburos aromáticos, por ejemplo, tolueno, hidrocarburos alifáticos clorados, por ejemplo, cloruro de metileno, DMSO o mezclas de uno o más de los anteriores disolventes. Los disolventes más preferidos son THF o una mezcla de THF y cloruro de metileno.

La preparación de la mezcla de reacción se lleva a cabo ventajosamente mediante la inactivación, por ejemplo, con una solución acuosa de un ácido débil, y la extracción del producto con un disolvente inmiscible con el agua.

En una forma de realización preferida, el metiluro de dimetilsulfonio es generado mediante la reacción de bromuro de trimetilsulfonio ((CH₃)₃S⁺Br⁻) con terc-butóxido de potasio a una temperatura por debajo de -10 °C en THF. En otra forma de realización preferida, se añade gota a gota una solución de la cetona de fórmula (4) en cloruro de metileno a la solución de metiluro de dimetilsulfonio en THF enfriado hasta una temperatura de entre -60 y -80 °C para producir un epóxido de la fórmula (5).

En una forma de realización adicional del mismo, el compuesto de fórmula (5) se aísla mediante una cristalización en un disolvente o una mezcla de disolventes apropiados. Si fuera necesario puede añadirse un antisolvente.

Algunos disolventes preferidos para la cristalización de los compuestos de fórmula (5) son disolventes polares próticos y polares apróticos tales como alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o sec-butanol, en particular isopropanol; cetonas, por ejemplo, acetona, metil etil cetona o metil isobutil cetona, en particular acetona; y acetonitrilo o mezclas de los mismos. Algunos antisolventes preferidos son, entre otros, agua, hidrocarburos y éteres. Una forma de realización preferida de la invención concierne a un compuesto epóxido de fórmula (5), en el que R₁ y R₂ son cada uno alcanoílo C₂-C₄, en particular acetilo. Una forma de realización preferida adicional de la invención concierne a un compuesto de fórmula (5), en el que R₁ es alcanoílo C₂-C₄, en particular acetilo, y R₂ es hidrógeno, que puede obtenerse durante la formación del epóxido mediante la pérdida del grupo acetilo unido a la oxima.

La eliminación del (los) grupo(s) protector(es) del grupo hidroxilo en 2' y del grupo hidroxilo correspondiente al grupo oxima en la posición 9, si fuera aplicable, de acuerdo con la etapa (iv) del procedimiento de la invención, se realiza mediante procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo, según se describe en T. W. Greene y P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Nueva York, 1991. En el caso de grupos hidroxilo que están protegidos mediante esterificación, la escisión se lleva a cabo preferiblemente mediante una alcoholisis. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (4) se trata con un alcohol, por ejemplo, con un alcohol C₁-C₄, más específicamente con un alcohol seleccionado de entre el grupo que consiste en metanol, etanol, n-propanol, alcohol isopropílico, alcohol terc-butílico, n-butanol o una mezcla de dos o más alcoholes, a una temperatura de, por ejemplo, entre 0 °C y 100 °C, preferiblemente a 0 - 30 °C.

De acuerdo con una forma de realización particularmente preferida de la etapa (iv), la eliminación del (los) grupo(s) acetilo del compuesto de fórmula (5) se completa mediante el tratamiento con metanol a una temperatura de 15 - 25 °C para producir el compuesto de fórmula (6) anterior.

En una forma de realización adicional del mismo, el compuesto de fórmula (6) se aísla mediante una cristalización en un disolvente o una mezcla de disolventes apropiados. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (6) se aísla mediante la eliminación por destilación del disolvente usado en la reacción y/o sustituyéndolo por un disolvente polar prótico o polar aprótico tal como alcoholes, cetonas, acetonitrilo o mezclas de los mismos. Si fuera necesario puede añadirse un antisolvente. Algunos antisolventes preferidos son, entre otros, agua, hidrocarburos y éteres.

La conversión del compuesto de fórmula (6) en el 6,9-imino éter correspondiente de la fórmula (7) de acuerdo con la etapa (v) se lleva a cabo, por ejemplo, mediante una reacción de reordenación de Beckmann. La reacción de reordenación de Beckmann puede llevarse a cabo en principio en unas condiciones ácidas, neutras y básicas. Debido a la sensibilidad de los macrólidos a las condiciones ácidas y a la posible isomerización de la función oxima en condiciones básicas, se recomienda, sin embargo, modificar las condiciones de reacción.

Un procedimiento preferido para llevar a cabo la expansión del anillo del derivado de la 9-oxima de la eritromicina A de fórmula (6) mediante la reordenación de Beckmann implica una O-sulfonilación inicial del grupo oxima con un derivado de un ácido sulfónico, por ejemplo, con un haluro de alquilsulfonilo, un haluro de arilsulfonilo o un anhídrido de un ácido arilsulfónico, en particular con un haluro de arilsulfonilo tal como, en particular, cloruro de p-toluensulfonilo. El intermedio de sulfonato de oxima así formado es transformado, bien después de un aislamiento previo o preferiblemente directamente, en el producto reordenado de fórmula (7). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en presencia de una base inorgánica u orgánica en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, en una mezcla de un disolvente orgánico soluble en agua y agua, tal como acetona acuosa, o dioxano acuoso, o en un disolvente orgánico polar tal como diclorometano, cloroformo, acetato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, tolueno, acetonitrilo, piridina o una mezcla de dos o más de dichos disolventes orgánicos. Los disolventes orgánicos más preferidos son acetona o una mezcla de acetona y agua.

La reacción de reordenación de Beckmann se lleva a cabo preferiblemente a un pH de entre 8 y 10 y a una temperatura de entre -10 °C y 10 °C.

En una forma de realización particularmente preferida del procedimiento, se añade cloruro de p-toluensulfonilo en porciones a una solución de la oxima de fórmula (6) en una mezcla de acetona y agua a una temperatura de entre 0 °C y 5 °C y manteniendo el pH por encima de 9,0 mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso. Preferiblemente, el imino éter de la fórmula (7) cristaliza fuera de la mezcla de reacción, y después de la adición de agua y de ajustar el pH a 10 - 12, preferiblemente a 10,5 - 11,0, y manteniendo la temperatura a entre, por ejemplo,

5 °C y 30 °C, puede aislarse mediante filtración.

En una forma de realización adicional del mismo, el compuesto de fórmula (7) se recristaliza en un disolvente o en una mezcla de disolventes apropiados. Los disolventes próticos polares y apróticos polares tales como alcoholes, cetonas o acetonitrilo son unos disolventes adecuados para llevar a cabo la anteriormente mencionada recristalización.

El imidato macrocíclico de fórmula (7) obtenido de acuerdo con la etapa (v) se reduce al epóxido de la fórmula (1) mediante el uso de un agente reductor adecuado. Existen dos procedimientos habituales disponibles para llevar a cabo dicha reacción de reducción.

(a) El primero usa hidruros metálicos complejos en un sistema disolvente apropiado. Algunos agentes reductores de hidruro adecuados incluyen hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutil aluminio, borhidruro de sodio o de potasio y cianoborhidruro de sodio. El hidruro de litio y aluminio y el hidruro de diisobutil aluminio requieren el uso de disolventes anhidros tales como benceno, tolueno, éter dietílico, tetrahidrofurano y dimetoxietano, mientras que el borhidruro de sodio o de potasio y el cianoborhidruro de sodio pueden usarse en disolventes alcohólicos, por ejemplo, en metanol, etanol, isopropanol o etilenglicol, o en agua o en mezclas de dos o más de los disolventes mencionados. Algunos hidruros metálicos complejos preferidos de acuerdo con la invención son borhidruro de sodio o borhidruro de potasio. Algunos disolventes preferidos son metanol, etanol, isopropanol, agua, o mezclas de los mismos. La reducción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de entre -10 °C y 10 °C y a un pH de entre 6,5 y 8,5.

(b) El segundo procedimiento usa hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado. Por ejemplo, el procedimiento comprende llevar a cabo la reducción mediante una hidrogenación catalítica a alta presión. La reacción se lleva a cabo habitualmente agitando una mezcla del sustrato y el catalizador en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, dioxano acuoso o ácido acético bajo una atmósfera de hidrógeno a alta presión.

Una forma de realización particularmente preferida del procedimiento de la invención comprende la reducción del compuesto de fórmula (7) al epóxido de fórmula (1) mediante el tratamiento con borhidruro de sodio en una mezcla de agua y metanol, y manteniendo la temperatura a entre -5 °C y 5 °C. Después de completar la reacción y de la preparación apropiada, se obtiene el epóxido de fórmula (1).

De acuerdo con una forma de realización preferida adicional de la invención, el compuesto resultante de fórmula (1) se aísla mediante una cristalización en un disolvente o una mezcla de disolventes apropiados. Algunos disolventes preferidos para la cristalización del compuesto de fórmula (1) son disolventes próticos polares y apróticos polares tales como alcoholes, cetonas o acetonitrilo. Si fuera necesario puede añadirse un antisolvente. Algunos antisolventes preferidos son, entre otros, agua, hidrocarburos y éteres.

Otra forma de realización adicional más de la invención comprende la conversión del epóxido de fórmula (1), obtenible de acuerdo con el procedimiento de la invención, en la tulatromicina de la fórmula (2) anterior mediante la reacción con n-propilamina. Los procedimientos y las condiciones de esta conversión se divulgan, por ejemplo, en el documento EP 0988310 o en el documento EP 1253153. Preferiblemente, se hace reaccionar el epóxido de fórmula (1) con la n-propilamina en un disolvente alcanol C₁-C₄, por ejemplo, en isobutanol, a una temperatura elevada, por ejemplo, a una temperatura de desde 35 hasta 75 °C.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención sin limitarla en modo alguno.

Ejemplos

Ejemplo 1: se añaden 50,0 g de 9-(E)-oxima de la eritromicina A a 500 ml de cloruro de metileno. Se añaden gota a gota 16 ml de anhídrido acético y la mezcla se mantiene a la temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. La solución se añade sobre 300 ml de una solución acuosa al 10 % de carbonato de potasio anhidro. Se añaden 150 ml de cloruro de metileno, la mezcla se agita durante 30 minutos y las capas se separan. La capa orgánica se lava con 2 x 300 ml de una solución acuosa al 10 % de carbonato de potasio y a continuación se evapora a presión reducida hasta que se obtiene un sólido. Se obtienen 60,1 g del compuesto de fórmula (3), en el que R₁ y R₂ son cada uno acetilo (EM: 833, API-ES).

Ejemplo 2a: se añaden 370 ml de DMSO a una suspensión de 211 g del compuesto de fórmula (3), en el que R₁ y R₂ son cada uno acetilo, obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1, en aproximadamente 1.500 ml de cloruro de metileno. La mezcla se enfría hasta -70 °C y se añaden gota a gota 73,6 ml de anhídrido trifluoroacético. La mezcla se mantiene a -65 / -70 °C durante 30 minutos y también se añaden gota a gota 165 ml de trietilamina. La mezcla se mantiene de nuevo a -65 / -70 °C durante 35 minutos y se añade a 1.500 ml de agua en aproximadamente 75 minutos. Después de la separación, la capa orgánica se lava en primer lugar con 1.500 ml y en segundo lugar con 900 ml de agua y se evapora a presión reducida hasta que se obtiene un sólido. Se obtienen 234,4 g del compuesto de fórmula (4), en el que R₁ y R₂ son cada uno acetilo (EM: 831, API-ES).

Ejemplo 2b: se añaden 16,5 g del compuesto de fórmula (3), en el que R₁ y R₂ son cada uno acetilo, de acuerdo con el Ejemplo 1, a 200 ml de cloruro de metileno. La mezcla se destila hasta que se obtiene un medio anhidro. Se añaden 40 ml de DMSO y la mezcla se enfría hasta -70 °C. Se añaden gota a gota 6,0 ml de anhídrido trifluoroacético y la mezcla se mantiene a continuación a -65 / -70 °C durante aproximadamente 20 minutos. Se añaden gota a gota 13 ml de trietilamina y la mezcla se mantiene a -65 / -75 °C durante 45 minutos. Se añaden 50 ml más de cloruro de metileno una vez completada la reacción, y finalmente se añade la totalidad de la mezcla a 200 ml de agua. Después de la separación, la capa orgánica se lava con 2 x 200 ml de agua y se evapora a presión reducida hasta que se obtiene un sólido. Se obtienen 14,9 g del compuesto de fórmula (4), en el que R₁ y R₂ son cada uno acetilo.

Se añade una muestra de 0,5 g del sólido obtenido previamente a 1,5 ml de acetona a la temperatura ambiente. Se añade aproximadamente 1 ml de agua hasta que se obtiene un sólido precipitado y se filtra. Se obtienen 0,38 g del compuesto puro de la fórmula (4), en el que R₁ y R₂ son cada uno acetilo.

Ejemplo 3a:

(a) se añaden 25,0 g del compuesto de fórmula (4), en el que R₁ y R₂ son cada uno acetilo, obtenido de acuerdo con Ejemplo 2a o 2b, a 150 ml de cloruro de metileno. La mezcla se destila hasta que se obtiene un medio anhidro y la solución se conserva para ser usada posteriormente.

(b) se añaden 6,8 g de bromuro de trimetilsulfonio a 100 ml de THF. Se destilan 32 ml para obtener un medio anhidro. A continuación la mezcla se enfría hasta aproximadamente -20 °C y se añaden 8,5 g de terc-butóxido de potasio. La mezcla se mantiene a -10 / -20 °C durante 75 minutos. Después, la mezcla se enfría hasta -60 °C / -70 °C.

(c) La solución del compuesto de la fórmula (4) de acuerdo con (a) se añade lentamente a la mezcla de reacción de acuerdo con (b) mientras se mantiene la temperatura aproximadamente a -70 °C. Después de completar la adición, la temperatura se mantiene durante 2 horas aproximadamente a -70 °C. Se añade una solución acuosa de cloruro de amonio (12,7 g y 110 ml de agua) en aproximadamente 10 minutos y la temperatura se deja ascender hasta 0 / 10 °C. Se añaden 50 ml de cloruro de metileno, el pH se ajusta a 10,5 con una cantidad suficiente de NaOH al 20 % y se separan las capas. La capa orgánica se lava con 100 ml de agua. Se añaden 50 ml de agua a esta capa orgánica y la mezcla se destila hasta que se observa una precipitación. Se añaden 25 ml de agua y la mezcla se enfría hasta aproximadamente 0 / 5 °C. El sólido precipitado se recoge mediante filtración y se lava con 2 x 25 ml de agua. Se obtienen 9,8 g del epóxido de la fórmula (5), en el que R₁ es acetilo y R₂ es hidrógeno (EM: 803, API-ES).

Ejemplo 3b:

(a) se añaden 85,0 g del compuesto de fórmula (4), en el que R₁ y R₂ son cada uno acetilo, obtenido de acuerdo con el Ejemplo 2a o 2b, a 425 ml de cloruro de metileno. La mezcla se destila hasta que se obtiene un medio anhidro y la solución se conserva para ser usada posteriormente.

(b) se añaden 27,9 g de bromuro de trimetilsulfonio a 340 ml de THF. Se destilan 160 ml para obtener un medio anhidro. A continuación la mezcla se enfría hasta aproximadamente -20 °C y se añaden 34,8 g de terc-butóxido de potasio. La mezcla se mantiene a -10 / -20 °C durante 95 minutos. Después, la mezcla se enfría a -60 °C / -70 °C.

(c) se añade lentamente la solución preparada previamente del compuesto de la fórmula (4) de acuerdo con (a), a la mezcla de reacción de acuerdo con (b), mientras se mantiene la temperatura aproximadamente a -70 / -80 °C. Después de la adición, la temperatura se mantiene durante aproximadamente 1 hora aproximadamente a -70 °C. Se añade lentamente una solución acuosa de cloruro de amonio (40,0 g y 400 ml de agua) y la temperatura se deja ascender hasta 0 / 10 °C. Se añaden 60 ml de cloruro de metileno, el pH se ajusta a 10,2 con una cantidad suficiente de NaOH al 20 % y se separan las capas. La capa orgánica (aproximadamente 470 ml) se lava con 2 x 400 ml de agua y se seca sobre sulfato de sodio anhidro.

Se añaden 60 ml de acetona a 100 ml de la capa orgánica anterior. La mezcla se destila hasta que se completa la eliminación del cloruro de metileno. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente, se filtra y se lava con acetona fría. Se obtienen 9,9 g del epóxido puro de la fórmula (5), en el que R₁ es acetilo y R₂ es hidrógeno.

Ejemplo 4a:

Se añaden aproximadamente 150 ml de metanol a 2,5 g del epóxido de la fórmula (5), en el que R₁ es acetilo y R₂ es hidrógeno, hasta que se obtiene la total disolución. La mezcla se deja a la temperatura ambiente durante 4 horas. Después la mezcla se calienta en primer lugar hasta 50 °C y a continuación hasta 60 / 65 °C, y se deja a esa temperatura hasta que se completa la reacción. Finalmente el disolvente se evapora a presión reducida hasta que se obtiene un sólido (2,4 g del compuesto de fórmula (6); EM: 761, API-ES).

Ejemplo 4b: se añaden aproximadamente 1.300 ml de metanol a 34,4 g del epóxido de la fórmula (5), en el que R₁ es acetilo y R₂ es hidrógeno, hasta que se obtiene la total disolución. La mezcla se deja a la temperatura ambiente durante aproximadamente 4 días hasta que se completa la reacción. Finalmente el disolvente se evapora a presión reducida hasta que se obtiene un sólido (33,1 g del compuesto de fórmula (6)).

Se añaden 1,5 g del sólido obtenido previamente a una mezcla de 15 ml de heptano y 5 ml de acetona. La mezcla se calienta a 65 °C y se obtiene una disolución completa. A continuación la mezcla se enfría muy lentamente hasta la temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se lava con 5 ml de heptano. Se obtienen 0,7 g del compuesto puro de fórmula (6).

5 **Ejemplo 5a:** se añaden 100,8 g del compuesto de fórmula (6) a 442,0 g de acetona. Se añaden lentamente 345,2 g de agua y la mezcla se enfría hasta 0 / 5 °C. Se añaden 10 ml más de acetona. Se añaden 33,6 g de cloruro de p-toluensulfonilo en porciones manteniendo el pH a entre 9,0 - 9,5 mediante la adición simultánea de una solución acuosa de NaOH al 20 %. La mezcla se agita durante 45 minutos y se deja reposar y calentar hasta aproximadamente 15 / 20 °C. La mezcla se agita durante 1 hora y a continuación se añaden lentamente 980 ml de agua. La mezcla se ajusta a pH 11,0 mediante la adición de una cantidad suficiente de hidróxido de sodio, se agita durante 90 minutos, se filtra y se lava con 2 x 80 ml de agua. Se obtienen 86,8 g del imino éter de fórmula (7) (EM: 743, API-ES).

10 **Ejemplo 5b:** se añaden 15,8 g de compuesto de fórmula (6) a 69,6 g de acetona. Se añaden lentamente 54,0 g de agua y la mezcla se enfría hasta 0 / 5 °C. Se añaden 5,3 g de cloruro de p-toluensulfonilo en porciones manteniendo el pH a entre 9,0 - 9,5 mediante la adición simultánea de una solución acuosa de NaOH al 20 %. La mezcla se agita durante 35 minutos y se deja reposar y calentar hasta aproximadamente 15 / 20 °C. La mezcla se agita durante aproximadamente 2 horas y a continuación se añaden lentamente 94 ml de agua. La mezcla se ajusta a pH 10,5 / 11,0 mediante la adición de una cantidad suficiente de hidróxido de sodio, se agita durante 60 minutos, se filtra y se lava con 2 x 39 ml de agua. Se obtienen 12,0 g del imino éter de fórmula (7). Se pone a reflujo una mezcla de 10,0 g del sólido obtenido previamente y 75 ml de acetona hasta que se obtiene la disolución completa. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente en 2 horas, a continuación se enfría hasta aproximadamente 15 °C y se agita durante 30 minutos a esta temperatura. El sólido precipitado se aísla mediante filtración y se lava con 2 x 5 ml de acetona. Se obtienen 5,8 g del imino éter puro de fórmula (7).

15 **Ejemplo 6:** se añaden 45,0 g del imino éter de fórmula (7) a 105,0 g de metanol. Se añaden lentamente 91,0 g de agua y la solución se enfría hasta -5 / 0 °C. El pH se ajusta a 7,5 con HCl al 18 % y se añaden gota a gota 28,5 g de una solución acuosa al 20 % de borhidruro de sodio. La solución se agita durante 45 minutos manteniendo la temperatura a -5 / 5 °C y el pH aproximadamente a 7,5. Se añaden 161 g de acetato de isopropilo y 75 g de agua en aproximadamente 15 minutos y el pH se ajusta a 11,5 mediante la adición de una cantidad suficiente de hidróxido de sodio. La mezcla se calienta a 30 / 40 °C y se separan las capas. La capa acuosa se extrae con 30,7 g de acetato de isopropilo. Se añaden 169,6 g de agua y 19,2 g de acetato de isopropilo a las capas orgánicas combinadas y la mezcla se enfría hasta 0 °C. El pH se ajusta aproximadamente a 2,0 mediante la adición de una cantidad suficiente de HCl al 18 % y las condiciones se mantienen durante aproximadamente 30 minutos. Se añaden 45,0 g de *N*-metilglucamina en 2 porciones, el pH se reajusta a 2,0 y la mezcla se agita durante 45 minutos. El pH se ajusta aproximadamente a 8,2 con una cantidad suficiente de NaOH al 20 % y se añaden 14,7 g de acetato de isopropilo. La mezcla se calienta a 35 °C y el pH se ajusta de nuevo aproximadamente a 11,5 con una cantidad suficiente de NaOH al 20 %. Se añaden 170,0 g de acetato de isopropilo y se separan las capas. La capa acuosa se extrae con 100 ml más de acetato de isopropilo. Se añaden lentamente 250,0 g de agua a la capa orgánica y la mezcla se enfría hasta 0 °C. El pH se ajusta a 2,0 mediante la adición de una cantidad suficiente de HCl al 18 % y 30 g de acetato de isopropilo, y se añaden 30 g de agua. Las condiciones de pH y de temperatura se mantienen durante aproximadamente 30 minutos. Se añaden 20,0 g de *N*-metilglucamina, el pH se reajusta a 2,0 y la mezcla se agita durante 45 minutos. La mezcla se calienta a continuación a 30 / 40 °C y el pH se ajusta aproximadamente a 11,5. Las condiciones de pH y de temperatura se mantienen durante aproximadamente 30 minutos y se separan las capas. La capa acuosa se extrae con 98,0 de acetato de isopropilo y las capas orgánicas combinadas se evaporan a presión reducida hasta que se obtiene un sólido (45,2 g del azárido de fórmula (1)).

20 **Ejemplo 7:** El sólido obtenido previamente se añade a 230 ml de acetona. La mezcla se calienta y se pone a reflujo durante aproximadamente 10 minutos hasta que se obtiene la completa disolución, y a continuación se enfría hasta aproximadamente 50 °C. Se añaden gota a gota 400 ml de agua y la mezcla se enfría lentamente hasta 15 / 20 °C. El sólido precipitado se filtra y se lava con 57 ml de agua y 57 ml de una mezcla 2:3 de acetona y agua. Se obtienen 37,2 g del azárido puro de fórmula (1) (EM: 747, API-ES).

50 **Ejemplo 7:**

(a) se añaden 150,4 g de 9-(E)-oxima de la eritromicina A a 1.500 ml de cloruro de metileno. Se añaden gota a gota 50 ml de anhídrido acético y la mezcla se mantiene a la temperatura ambiente durante 3 horas. Se añaden 1.000 ml de cloruro de metileno y 1.000 ml de una solución acuosa al 10 % de carbonato de sodio. La mezcla se agita durante 30 minutos y se separan las capas. La capa orgánica se lava con 2 x 1.000 ml de una solución acuosa al 10 % de carbonato de sodio. La capa orgánica resultante, que contiene el compuesto de fórmula (3), en el que R₁ y R₂ son cada uno acetilo, se conserva para ser usada en la siguiente etapa.

(b) el producto en bruto de acuerdo con la etapa (a) anterior se destila hasta que se obtiene un 25 - 30 % del volumen de partida. Se añaden 300 ml de DMSO, la mezcla se enfría hasta -70 °C y se añaden gota a gota 56 ml de anhídrido trifluoroacético. La mezcla se mantiene a -65 / -70 °C durante 30 minutos y también se añaden gota a gota 125 ml de trietilamina. La mezcla se mantiene de nuevo a -65 / -70 °C durante 30 minutos y se añade a 900 ml de agua en aproximadamente 1 hora. Después de una separación, la capa orgánica se lava con 2 x

900 ml de agua y se evapora a presión reducida hasta que se obtiene un sólido (160,4 g del compuesto de fórmula (4), en el que R₁ y R₂ son cada uno acetilo).

(c) se añaden 160,4 g del compuesto de fórmula (4), en el que R₁ y R₂ son cada uno acetilo, obtenido de acuerdo con la etapa (b) anterior, a 700 ml de cloruro de metileno. La mezcla se destila hasta que se obtiene una mezcla anhidra, y se conserva para ser usada posteriormente. Se añaden 55,3 g de bromuro de trimetilsulfonio a 700 ml de THF. Se destilan 420 ml para obtener un medio anhidro. A continuación la mezcla se enfría hasta -20 °C y se añade en porciones 60,2 g de terc-butóxido de potasio. La mezcla se mantiene a -10 / -20 °C durante 75 minutos. Después, la mezcla se enfría hasta -60 °C y a continuación hasta -70 / -80 °C.

La solución preparada previamente del compuesto de fórmula (4) se añade lentamente a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura a -70 / -80 °C. Después de la adición, la temperatura se mantiene durante 30 minutos a -65 / -70 °C. Se añaden 200 ml de cloruro de metileno y la mezcla se deja reposar y se calienta hasta aproximadamente -40 / -50 °C. Se añade una solución acuosa de cloruro de amonio (72,0 g en 650 ml) en aproximadamente 15 - 30 minutos y la temperatura se deja ascender hasta 10 / 20 °C. Se separan las capas. La capa orgánica se lava con 2 x 600 ml de agua. La capa orgánica final se destila hasta que se obtiene un 20 - 30 % del volumen de partida y se añaden 600 ml de 2-propanol. La mezcla se destila adicionalmente hasta que se observa el comienzo de una precipitación. La mezcla se enfría lentamente hasta 10 °C y se deja reposar a esa temperatura durante 90 minutos. La mezcla de reacción se filtra y se lava con 60 ml de 2-propanol enfriado para obtener 117,1 g del epóxido de fórmula (5), en el que R₁ es acetilo y R₂ es hidrógeno.

(d) se añaden 117,1 g del epóxido obtenido de acuerdo con la etapa (c) a 4.500 ml de metanol. La mezcla se deja con agitación durante 7 días a la temperatura ambiente y se evapora a presión reducida hasta que se obtiene un sólido (109,8 g del compuesto de fórmula (6)).

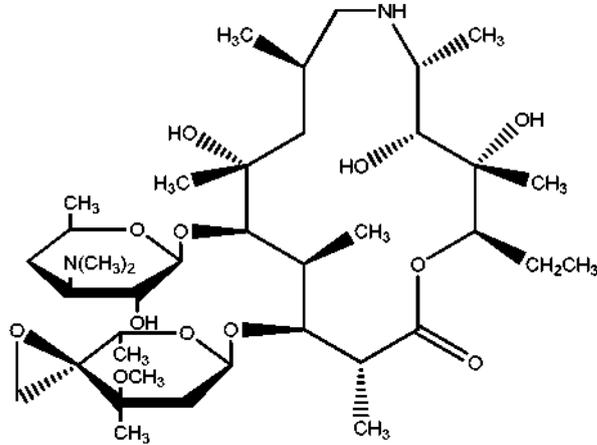
(e) se añaden 109,8 g del compuesto de fórmula (6) obtenido de acuerdo con la etapa (d) a 485,4 g de acetona. Se añaden lentamente 378,7 g de agua y la mezcla se enfría hasta -5 / 5 °C. Se añaden 36,3 g de cloruro de p-toluensulfonilo en porciones manteniendo el pH a entre 9,0 - 9,5 mediante la adición simultánea de una solución acuosa de NaOH al 20 %. La mezcla se agita durante 40 minutos y se deja reposar y calentar hasta aproximadamente 15 / 20 °C. La mezcla se agita durante 3 horas más y a continuación se añaden lentamente 1.076 ml de agua. La mezcla se ajusta a pH 11,0 mediante la adición de una cantidad suficiente de hidróxido de sodio, se agita durante 1 hora, se filtra y se lava con 275 ml de agua fría. Se obtienen 101,4 g del imino éter de fórmula (7).

(f) se añaden 101,4 g del imino éter de fórmula (7) obtenido de acuerdo con la etapa (e) a 236,8 g de metanol. Se añaden lentamente 196,7 g de agua y la solución se enfría hasta -5 / 5 °C. El pH se ajusta a 7,5 con HCl al 18 % y se añaden gota a gota 63,6 g de una solución acuosa al 20 % de borhidruro de sodio. La solución se agita durante 30 minutos manteniendo la temperatura a -5 / 5 °C y el pH aproximadamente a 7,5. Se añaden 357,3 g de acetato de isopropilo y 169,6 g de agua en 15 minutos y el pH se ajusta a 11,5 mediante la adición de una cantidad suficiente de hidróxido de sodio. La mezcla se calienta a 25 / 30 °C y se separan las capas. La capa acuosa se desecha. Se añaden 382,9 g de agua a la capa orgánica y la mezcla se enfría hasta 0 °C. El pH se ajusta a 2,0 mediante la adición de una cantidad suficiente de HCl al 18 % y las condiciones se mantienen durante aproximadamente 30 minutos. Se añaden 101,5 g de *N*-metilglucamina en 2 porciones, el pH se reajusta a 2,0 y la mezcla se agita durante 45 minutos. Se añaden 394,2 g de acetato de isopropilo, el pH se ajusta aproximadamente a 11,0 con hidróxido de sodio al 20 % y se separan las capas. Se añaden 564,4 g de agua a la capa orgánica y la mezcla se enfría hasta 0 °C. El pH se ajusta a 2,0 mediante la adición de una cantidad suficiente de HCl al 18 % y las condiciones se mantienen durante aproximadamente 30 minutos. Se añaden 33,9 g de *N*-metilglucamina, el pH se reajusta a 2,0 y la mezcla se agita durante 45 minutos. El pH se ajusta en primer lugar aproximadamente a 8,5, y aproximadamente a 11,0 después de calentar la mezcla a 25 / 30 °C. Las capas se separan y la capa orgánica se evapora a baja presión hasta que se obtiene un sólido (90,4 g del azálido de fórmula (1)).

Ejemplo 8: se añaden 90,4 g del azálido de fórmula (1) obtenido de acuerdo con ejemplo 6 o 7 a 900 ml de isobutanol. Se añaden 100 ml de *N*-propilamina mientras la mezcla se calienta a 55 / 65 °C. La temperatura se mantiene durante 15 horas con adiciones de *N*-propilamina adicionales, si fuera necesario, hasta que se complete la reacción. Finalmente, el disolvente se evapora a baja presión hasta que se obtiene un sólido (95,7 g de la tulatromicina de fórmula (2)).

REIVINDICACIONES

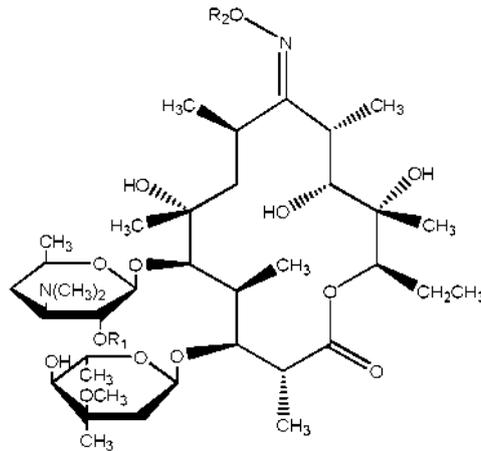
1. Procedimiento de fabricación de un compuesto de fórmula



(1),

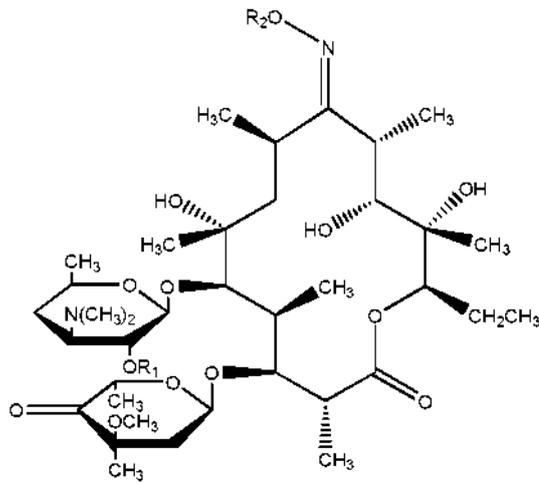
que comprende las etapas de:

- 5 (i) proteger el grupo hidroxilo en el C-2' y, opcionalmente, el grupo oxima en el C-9 de la 9-(E)-oxima de la eritromicina A, para obtener un compuesto de fórmula



(3),

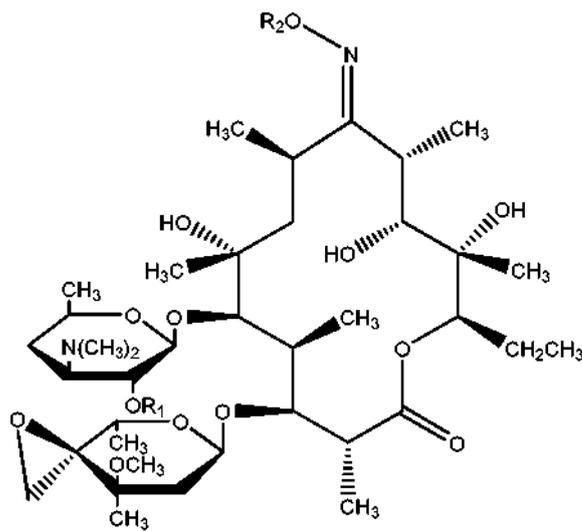
- 10 en la que R₁ es un grupo protector de hidroxilo y R₂ es hidrógeno o un grupo protector de oxima;
 (ii) oxidar el compuesto de fórmula (3) en presencia de un agente oxidante, con objeto de obtener un compuesto de fórmula



(4),

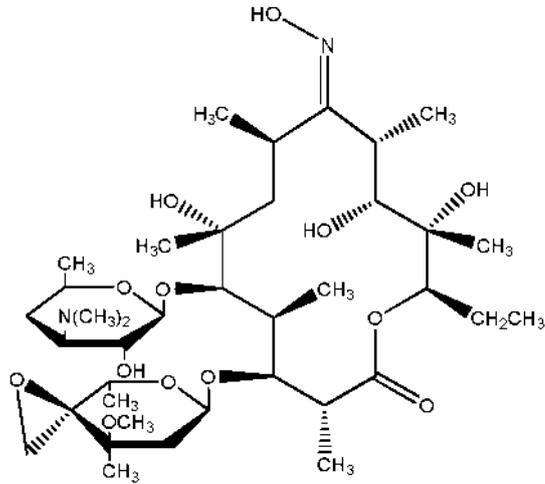
en la que R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente;

(iii) convertir el compuesto de fórmula (4) en el epóxido correspondiente de fórmula



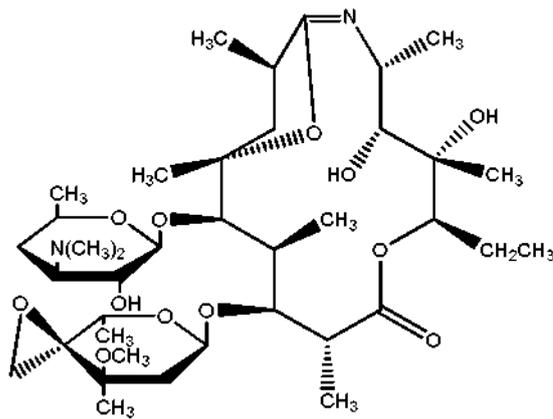
(5);

- 5 en la que R_1 y R_2 son cada uno como se ha definido anteriormente;
 (iv) retirar el grupo protector R_1 y opcionalmente el R_2 del compuesto de fórmula (5) para producir el compuesto de fórmula



(6);

(v) someter la oxima de fórmula (6) a una reordenación de Beckmann con objeto de obtener el 6,9-imino éter correspondiente de fórmula



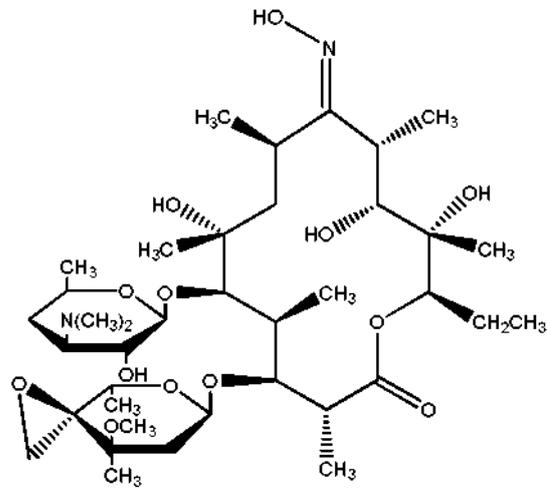
(7);

5 y
(vi) reducir el imino éter de fórmula (7) para obtener el epóxido de fórmula (1).

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la oxidación del compuesto de fórmula (3) en la etapa (ii) se realiza con dimetilsulfóxido, que es activado por anhídrido trifluoroacético, cloruro de oxalilo, un ácido polifosfórico, un complejo de piridina-SO₃ o anhídrido acético, en particular por anhídrido trifluoroacético.

10 3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que R₁ y R₂ en las fórmulas (3) y (4) son ambos alcanoílo C₂-C₄, en particular acetilo.

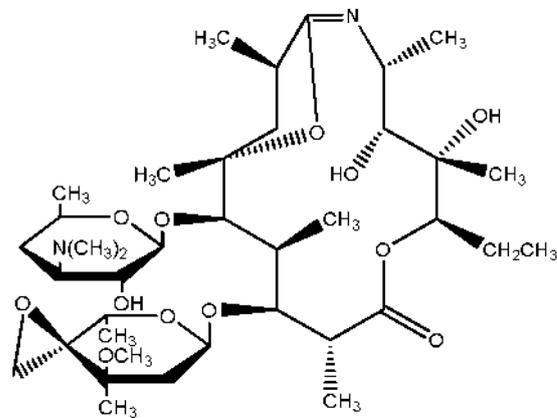
8. El compuesto de fórmula



(6).

9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 5 o 7, en el que la preparación del compuesto de fórmula (7) de acuerdo con la etapa (v) se realiza mediante la reacción de la oxima de fórmula (6) con un derivado de un ácido sulfónico, en particular con cloruro de p-toluensulfonilo.

10. El compuesto de fórmula



(7).

11. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 5, 7 o 9, en el que la reducción del imino éter de fórmula (7) de acuerdo con la etapa (vi) se realiza con un complejo de un hidruro metálico como agente reductor.

10 12. Un procedimiento de elaboración de tulatromicina, que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (1) obtenido de acuerdo con el procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 5, 7, 9 u 11, con n-propilamina.