



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 267 549**

51 Int. Cl.:
C07H 17/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00943902 .7**

86 Fecha de presentación : **27.06.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1189915**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **27.03.2002**

54 Título: **Procedimiento para la producción de azitromicina.**

30 Prioridad: **29.06.1999 GB 9915218**
29.06.1999 GB 9915216
20.12.1999 GB 9930059

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2007

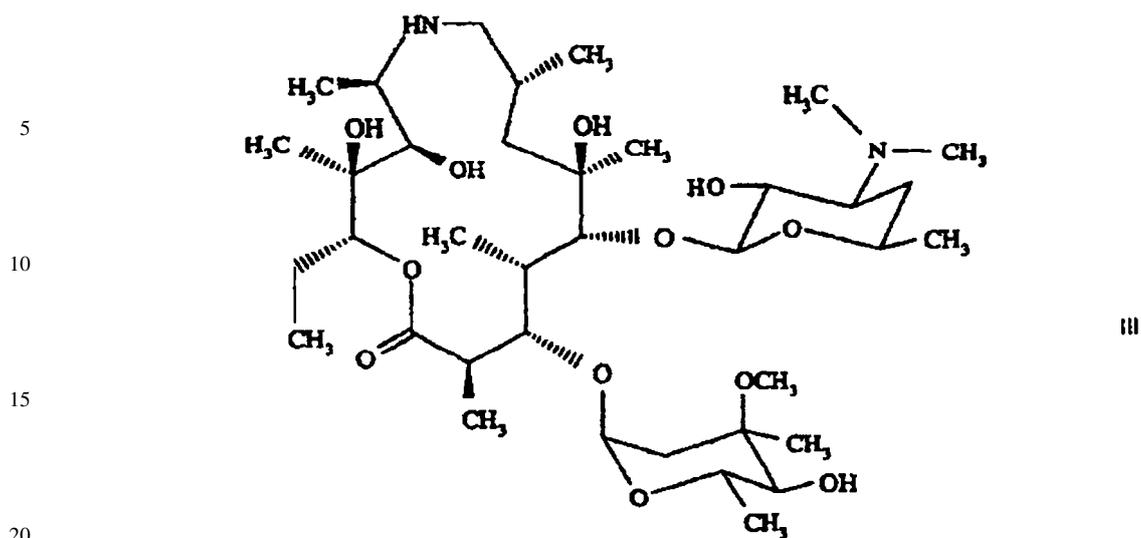
73 Titular/es: **SANDOZ AG.**
Lichtstrasse 35
4002 Basel, CH

72 Inventor/es: **Centellas, Víctor;**
García, Rafael;
Poch, Marta;
Diago, José;
Ludescher, Johannes y
Bosch, Immaculada

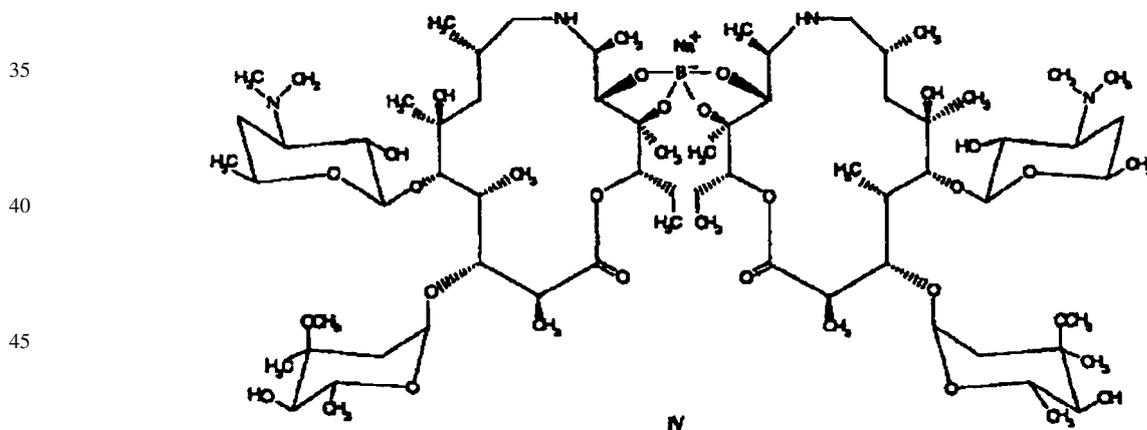
74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 267 549 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).



- 25
- 30
- N-metilación de un compuesto de fórmula III para proporcionar azitromicina, por ejemplo, de fórmula I. La reducción de un compuesto de fórmula II para obtener un compuesto de fórmula III se puede efectuar, por ejemplo, bien catalíticamente empleando hidrógeno o bien, alternativamente, en presencia de borohidruros, por ejemplo, borohidruro sódico, cuyo uso, sin embargo, puede traducirse en compuestos de boratos intermedios, por ejemplo, ésteres de ácido bórico con uno o más de los grupos hidroxilo de un compuesto de fórmula III. La naturaleza química de los compuestos de boratos intermedios resultantes puede depender de las condiciones de reacción usadas y se pueden obtener diferentes compuestos de boratos intermedios y mezclas de los mismos. Por ejemplo, de acuerdo con los datos (MS, ^{11}B y ^{13}C NMR) se puede obtener, por ejemplo, un compuesto de borato intermedio de fórmula



55

La hidrólisis de los compuestos de boratos intermedios para obtener un compuesto de fórmula III se puede efectuar bajo condiciones ácidas que, sin embargo, pueden implicar condiciones degradantes para la estructura del macrólido. El aislamiento de un compuesto de fórmula III a partir de la mezcla de reacción resultante de la hidrólisis de los compuestos de boratos intermedios se puede efectuar bajo condiciones neutras o básicas y puede complicarse debido a que bajo condiciones neutras y básicas puede presentarse la formación de nuevo de compuestos de boro intermedios y por cromatografía, por ejemplo, se puede separar un compuesto de fórmula III de los compuestos de boratos intermedios. De este modo, a escala industrial, la reducción de un compuesto de fórmula I se efectúa con preferencia catalíticamente empleando hidrógeno.

60

Se ha encontrado ahora un procedimiento que de manera sorprendente facilita el aislamiento de un compuesto de fórmula III en una mezcla de reacción resultante de la hidrólisis de compuestos de boratos intermedios y que puede llevarse a cabo a escala técnica.

65

Según un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula III, que comprende las etapas de:

- tratar un compuesto de fórmula II con un hidruro borado;

ES 2 267 549 T3

ii) hidrolizar un compuesto de borato intermedio formado en presencia de un compuesto polihidroxiado y, si se desea

iii) aislar un compuesto de fórmula III a partir de la mezcla de reacción.

5

De manera sorprendente se ha comprobado que los compuestos polihidroxiados presentes durante la hidrólisis de un compuesto de borato intermedio puede dar lugar a la formación de un éster borato, resultante de la reacción de ácido bórico, que se genera durante la hidrólisis, y de los grupos hidroxilo de un compuesto polihidroxiado. De este modo, la formación de nuevo de los compuestos de boratos intermedios con el macróido, por ejemplo, un compuesto de fórmula III, se puede suprimir o evitar y así se puede facilitar el aislamiento de un compuesto de fórmula III. El procedimiento según la presente invención se puede efectuar como sigue:

10

Un compuesto de fórmula II que es un compuesto conocido se puede tratar, por ejemplo, agitar, en un disolvente, por ejemplo se puede disolver, en presencia de un hidruro borado, por ejemplo por adición de un hidruro borado a una solución de un compuesto de fórmula II (o viceversa). Una solución incluye una suspensión en donde está disuelto al menos parcialmente un compuesto de fórmula II. Un disolvente incluye disolvente adecuado en procedimientos de reducción, con preferencia alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol; y éteres, tal como tetrahidrofurano; y mezclas de disolventes individuales, por ejemplo, como los indicados anteriormente. Puede estar presente un ácido, por ejemplo, se puede añadir a una solución de un compuesto de fórmula II, por ejemplo, un ácido que sea adecuado para acelerar la reducción de iminas, por ejemplo mediante formación de un ión iminio; incluyendo un ácido orgánico, preferentemente ácido fórmico o ácido acético, y un ácido inorgánico, preferentemente ácido clorhídrico o ácido sulfúrico; y mezclas de ácidos individuales, por ejemplo, como los citados anteriormente. Por ejemplo, se puede añadir un ácido en solución acuosa a una solución de un compuesto de fórmula II. El "hidruro borado" incluye un compuesto que contiene átomos de boro e hidrógeno, adecuado para actuar como un agente reductor, tales como:

25

- boranos o diboranos, por ejemplo en forma de complejos estables, tal como un complejo con tetrahidrofurano, sulfuro de metilo, piridina, morfolina, 4-metilmorfolina, 1,4-oxadiazano; complejos de boranos con aminas, por ejemplo, incluyendo amoniaco, terc-butilamina, N,N-dietilamina, N,N-diisopropilamina, dimetilamina, (4-dimetilamino)-piridina, 4-etilmorfolina, 2,6-lutidina, trietilamina, trimetilamina; y complejos de boranos con fosfinas, por ejemplo con difenilfosfina, tributilfosfina, trifenilfosfina;

30

- borohidruros metálicos, tal como borohidruro sódico y potásico, cianoborohidruro sódico y potásico y borohidruro de litio;

35

- alquilborohidruros, por ejemplo, trialkilborohidruros, por ejemplo trialkil(C₁₋₄)borohidruros, tal como trimetil- y trietilborohidruro de litio o sodio;

40

- alcoxiborohidruros, por ejemplo, trialkoxiborohidruros, tales como trialkoxi(C₁₋₄)borohidruros, tal como trimetoxiborohidruro sódico;

45

preferentemente borohidruro de sodio, potasio y litio, cianoborohidruro de sodio y litio; y mezclas de hidruros borados individuales, por ejemplo como los indicados anteriormente, por ejemplo, en cualquier forma adecuada, tal como en forma sólida, por ejemplo polvos, pellets o gránulos; en solución, por ejemplo en 2-metoxietiléter, dimetiléter de trietilenglicol, solución acuosa, por ejemplo solución de hidróxido sódico; por ejemplo, fijados sobre un soporte, tal como alúmina.

50

Un compuesto de borato intermedio, por ejemplo un éster borato, por ejemplo tal como el descrito anteriormente, por ejemplo de fórmula IV, se puede formar en la mezcla de reacción y puede ser aislado, por ejemplo, por medios convencionales, por ejemplo por evaporación del disolvente (sistema); o, por ejemplo, por hidrólisis de un exceso del hidruro borado en la mezcla de reacción, por ejemplo tratando la mezcla de reacción con un ácido acuoso, por ejemplo inorgánico, ajustando el pH de la mezcla obtenida a un pH básico, y aislando un compuesto de borato intermedio que puede haber precipitado, por ejemplo por filtración; o extrayendo un compuesto de borato intermedio en un disolvente capaz de formar un sistema bifásico con agua y capaz de disolver un compuesto de borato intermedio en un sistema bifásico con agua; tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo cloruro de metileno; y, si se desea, separando el disolvente por evaporación.

60

La cantidad de un hidruro borado con respecto a un compuesto de fórmula II no es crítica. Mediante ensayos previos se puede determinar fácilmente una cantidad adecuada.

65

Por ejemplo, un compuesto de borato intermedio, aislado, así obtenido, se puede hidrolizar, por ejemplo en un disolvente, por ejemplo en solución, tal como una solución acuosa, por ejemplo, agua o un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de reacción y que contenga agua, por ejemplo, en presencia de un ácido, por ejemplo un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y en presencia de un compuesto polihidroxiado, por ejemplo, por adición de un compuesto polihidroxiado a una solución (incluyendo una suspensión) de un compuesto de borato intermedio. El compuesto de borato intermedio, obtenido en una solución de un disolvente que forma un sistema

ES 2 267 549 T3

bifásico con agua, puede ser extraído, por ejemplo, en un disolvente ácido acuoso y se puede añadir un compuesto polihidroxilado a la mezcla ácida obtenida.

5 Un compuesto polihidroxilado incluye un compuesto orgánico que tiene dos o más grupos hidroxilo, por ejemplo:

- 10 - polialcoholes lineales, tales como etilenglicol, propilenglicol, glicerol, 1,2-hexanodiol, 1,6-hexanodiol, 2,5-hexanodiol, 1,2,3-hexanotriol, 1,2,6-hexanotriol o pentaeritritol; polialcoholes lineales, por ejemplo como los indicados anteriormente, que tienen, además de al menos dos grupos hidroxilo, otros grupos funcionales, por ejemplo, un grupo o grupos amina, tal como dietanolamina o trietanolamina;
- 15 - polialcoholes cíclicos, por ejemplo, polialcoholes exo-cíclicos tal como exo-2,3,-norbornanodiol;
- 15 - polialcoholes del tipo azúcares, por ejemplo, monosacáridos, tales como gliceraldehído, eritrosa, eritrusosa, arabinosa, lixosa, ribosa, ribulosa, xilosa, xilulosa, alosa, altrosa, fructosa, galactosa, glucosa, manosa, sorbosa, tagatosa y talosa, por ejemplo en cualquiera de sus formas isómeras (forma D, forma L o forma DL);
- 20 - polialcoholes del tipo azúcares obtenibles por reducción de los correspondientes azúcares, tales como eritrol, treitol, arabitol, xilitol, adonitol, sorbitol, dulcitol, manitol;
- 20 - polialcoholes del tipo azúcares que tienen, además de al menos dos grupos hidroxilo, otros grupos funcionales, por ejemplo, aminas tal como glucamina o N-metilglucamina;
- 25 - una resina, por ejemplo, una resina de intercambio iónico, que contiene grupos hidroxilo, por ejemplo, la resina Amberlite IRA-743 por ejemplo, como la ofrecida en el Catalogue Handbook of Fine Chemicals (1996-1997), en cualquier forma adecuada, por ejemplo en forma sólida, en solución o fijada sobre un soporte.

30 La cantidad de un compuesto polihidroxi con respecto a un compuesto de borato intermedio no es crítica. Mediante ensayos previos se puede determinar una cantidad adecuada.

35 Un compuesto de fórmula III se puede obtener y se puede aislar de la mezcla de reacción, por ejemplo por medios convencionales, por ejemplo por filtración; o, por ejemplo, se puede extraer en un disolvente capaz de formar un sistema bifásico con agua y capaz de disolver un compuesto de fórmula III en un sistema bifásico con agua; por ejemplo, se puede obtener un sistema bifásico, las fases pueden ser separadas y el disolvente de la fase orgánica puede ser separado, por ejemplo por evaporación, por ejemplo hasta sequedad; o una solución de un compuesto de fórmula III se puede emplear como tal, por ejemplo sin aislamiento o purificación adicional, en una reacción de metilación, por ejemplo, para obtener azitromicina.

40 Según otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la producción de azitromicina, por ejemplo de fórmula I, por ejemplo en forma de un solvato, que comprende:

- 45 i) tratar un compuesto de fórmula II con un hidruro borado,
- 45 ii) hidrolizar un compuesto de borato intermedio formado en presencia de un compuesto polihidroxilado para obtener un compuesto de fórmula III y
- 50 iii) metilar un compuesto de fórmula III obtenido en la etapa ii) en el grupo amina en la posición 9a de la estructura del anillo de eritromicina; y, si se desea,
- 50 iv) aislar azitromicina, por ejemplo, en forma de un solvato, por ejemplo en forma de un hidrato, tal como un dihidrato o un monohidrato.

55 Según otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la producción de azitromicina, por ejemplo de fórmula I, por ejemplo en forma de un solvato, que comprende las etapas de:

- 60 i) hidrolizar un compuesto de borato intermedio formado a partir de un compuesto de fórmula II y un hidruro borado en presencia de un compuesto polihidroxilado;
- 60 ii) metilar un compuesto de fórmula III obtenido en la etapa ii) en el grupo amina en la posición 9a de la estructura del anillo de eritromicina; y
- 65 iii) aislar azitromicina, por ejemplo en forma de un solvato, por ejemplo en forma de un hidrato, tal como un dihidrato o un monohidrato.

Según otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula III obtenido por hidrólisis de un compuesto de borato intermedio formado a partir de un compuesto de fórmula II y un hidruro borado, en

ES 2 267 549 T3

presencia de un compuesto polihidroxilado, en la producción de azitromicina, por ejemplo en forma de un solvato, por ejemplo en forma de un dihidrato, tal como un dihidrato o un monohidrato.

5 La metilación de un compuesto de fórmula III en el grupo amino en la posición 9a de la estructura del anillo de eritromicina, se puede efectuar como resulte más adecuado, por ejemplo de acuerdo con un método ya convencional, por ejemplo tratando una solución de un compuesto de fórmula III en un disolvente, por ejemplo acetato de etilo, con ácido fórmico y formaldehído acuoso y aislando la azitromicina así obtenida.

10 Los procedimientos según la presente invención son útiles en la producción de azitromicina. Como ventajas se pueden incluir, por ejemplo, altos rendimientos en la producción de los compuestos deseados, por ejemplo de fórmula III y de azitromicina; se puede obtener un compuesto de fórmula III en forma pura y se puede utilizar sin purificación adicional o incluso sin aislamiento en una reacción posterior, por ejemplo en una etapa de metilación; los procedimientos se pueden emplear a escala industrial.

15 La azitromicina, por ejemplo como la obtenible según el procedimiento de la presente invención, puede estar en forma de un solvato, por ejemplo en forma de un hidrato, tal como un monohidrato o, por ejemplo, en forma de un dihidrato. Se sabe que la azitromicina en forma de un monohidrato es inestable, por ejemplo, la estructura cristalina de la azitromicina en forma de un monohidrato se puede romper bajo condiciones normales de humedad del aire en el plazo de pocas horas. De este modo, la azitromicina en forma de un monohidrato que se puede obtener según un método convencional, por ejemplo por precipitación con agua en solución etanólica, es descrita como de una manipulación nada sencilla. Esto podría ser el motivo por el cual la azitromicina actualmente comercializada se encuentra en forma de un dihidrato que, como se sabe, es estable bajo condiciones normales de humedad del aire, por ejemplo se sabe que la estructura cristalina de la azitromicina en forma de un dihidrato no se rompe en el plazo de algunas horas bajo condiciones normales de humedad del aire. La azitromicina en forma de un monohidrato, producida según métodos conocidos, por ejemplo, precipitación con agua en una solución etanólica, además de su inestabilidad puede contener un alto contenido en disolventes residuales, por ejemplo 1% y más y puede resultar inadecuada para utilizarse como producto farmacéutico.

20 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. Todas las temperaturas se ofrecen en grados Celsius y están sin corregir. El modelo de difracción en polvo de rayos X y el espectro IR de la azitromicina en forma de un monohidrato obtenida según los siguientes ejemplos, corresponden a los de la azitromicina conocida (inestable) en forma de un monohidrato. La azitromicina en forma de un monohidrato, obtenida según los siguientes ejemplos, mantiene su cristalinidad y su patrón de difracción en polvo de rayos X cuando se mantiene durante varias semanas bajo condiciones normales de humedad del aire. El contenido en agua (porcentaje p/p) se determina por el método de K. Fischer e incluye el agua necesaria para la formación del monohidrato de azitromicina cuando ello resulte indicado. El disolvente residual (porcentaje p/p) se determina por el método del espacio de cabeza, GC.

Ejemplo 1

40 A una solución de 35,62 g de un compuesto de fórmula II (análisis 92,8%) en 180 ml de metanol, enfriada a -10/-15° C, se añaden 14,25 g de borohidruro sódico durante alrededor de 2 horas. La mezcla de reacción obtenida se mantiene a -10/-15° C durante otras 2 horas aproximadamente, se calienta a 55° C, se enfría a 20° C y el disolvente se separa por evaporación. El residuo obtenido (108,9 g) se disuelve en una mezcla de cloruro de metileno y agua y se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 30 minutos. Se forma un sistema bifásico. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se separa por evaporación. Se obtienen 31,15 g de un residuo. El residuo obtenido es un compuesto de borato intermedio y se cree que es un compuesto de fórmula IV, por ejemplo, confirmado por los siguientes datos: análisis elemental: teoría: B: 0,7%; Na: 1,05. Encontrado: B: 0,6%; Na: 1,1% MS-FAB (-): 1476 (M¹ - Na⁺ + H⁺). El espectro ¹¹B-NMR muestra una señal de ppm en el intervalo esperado de un enlace tetracoordinado de boro a 4 átomos de oxígeno.

Ejemplo 2

55 Se suspenden 1,98 g de un compuesto de borato intermedio obtenido según el ejemplo 1 en 34 ml de agua. Se añade ácido sulfúrico al 20% a la suspensión obtenida y se ajusta un pH de 2,8. A la mezcla obtenida se añaden 22 g de una resina iónica que contiene grupos hidroxilo (Amberlite IRA-743) y la mezcla obtenida se agita durante alrededor de 30 minutos, se separa la resina por filtración y se lava con agua. El pH del filtrado obtenido se ajusta a un pH básico con hidróxido sódico al 20%. La mezcla obtenida se extrae con acetato de etilo, se seca la fase orgánica y se separa por evaporación. Rendimiento: 1,22 g de un compuesto de fórmula III en forma pura.

Ejemplo 3

60 Se efectúa según el método descrito en el ejemplo 2 pero empleando 1,82 g de N-metil-D-glucamina en lugar de 10,22 g de la resina Amberlite IRA-743. Rendimiento: 1,33 g de un compuesto de fórmula III.

ES 2 267 549 T3

Ejemplo 4

Se efectúa según el método descrito en el ejemplo 2 pero empleando 10,02 g de un compuesto de borato intermedio obtenido según el ejemplo 1 en lugar de 1,98 g, 170 ml de agua en lugar de 30 ml y 8,60 g de sorbitol en lugar de 10,22 g de la resina Amberlite IRA-743. Rendimiento: 8,50 g de un compuesto de fórmula III.

Ejemplo 5

Se disuelven 6,48 g de un compuesto de fórmula III obtenido según el ejemplo 4 en 58 ml de acetato de etilo y a la solución obtenida se añaden 0,6 ml de ácido fórmico y 1,30 ml de formaldehído acuoso al 37%. La mezcla obtenida se refluye durante alrededor de 2 horas. El análisis HPLC demuestra la formación de azitromicina. Rendimiento: 77% de la teoría.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula

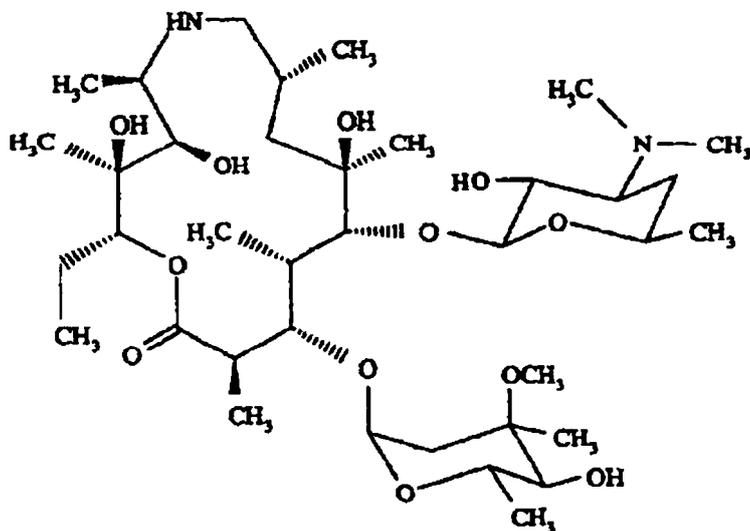
5

10

15

20

25



III

que comprende las etapas de:

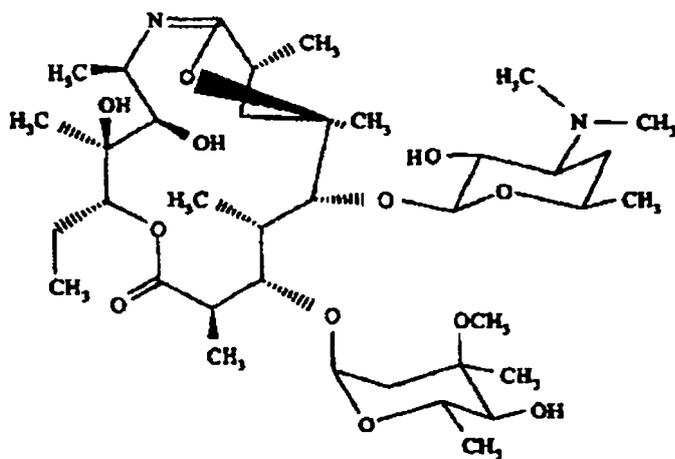
30

i) tratar un compuesto de fórmula

35

40

45



II

50

con un hidruro borado,

ii) hidrolizar un compuesto de borato intermedio formado en presencia de un compuesto polihidroxiado y, si se desea,

55

iii) aislar un compuesto de fórmula III a partir de la mezcla de reacción.

2. Procedimiento para la producción de azitromicina, que comprende:

60

i) tratar un compuesto de fórmula II como se ha definido en la reivindicación 1, con un hidruro borado,

ii) hidrolizar un compuesto de borato intermedio formado en presencia de un compuesto polihidroxiado para obtener un compuesto de fórmula III como se ha definido en la reivindicación 1

65

iii) metilar un compuesto de fórmula III obtenido en la etapa ii) en el grupo amina en la posición 9a de la estructura del anillo de eritromicina; y, si se desea,

iv) aislar azitromicina, por ejemplo, en forma de un solvato.

ES 2 267 549 T3

3. Procedimiento para la producción de azitromicina, que comprende las etapas de:

5 i) hidrolizar un compuesto de borato intermedio formado a partir de un compuesto de fórmula II como se ha definido en la reivindicación 1, y un hidruro borado en presencia de un compuesto polihidroxilado;

ii) metilar un compuesto de fórmula III como se ha definido en la reivindicación 1, en el grupo amina en la posición 9a de la estructura del anillo de eritromicina; y

10 iii) aislar azitromicina.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, en donde la azitromicina se aísla en forma de un solvato.

15 5. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula III se emplea entonces en la producción de azitromicina.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65