República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) **PI 0109413-0 B1**

(22) Data de Depósito: 23/03/2001

(45) Data da Concessão: 04/08/2015
(RPI 2326)

(54) Título: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS 9-DEOXO-8A-AZA(8A-ALQUIL)-8A-HOMOERITROMICINA A A PARTIR DA 9-DEOXO-9(Z)HIDROXIIMINOERITROMICINA A

(51) Int.Cl.: C07H17/08

(30) Prioridade Unionista: 24/03/2000 FR 00 03807

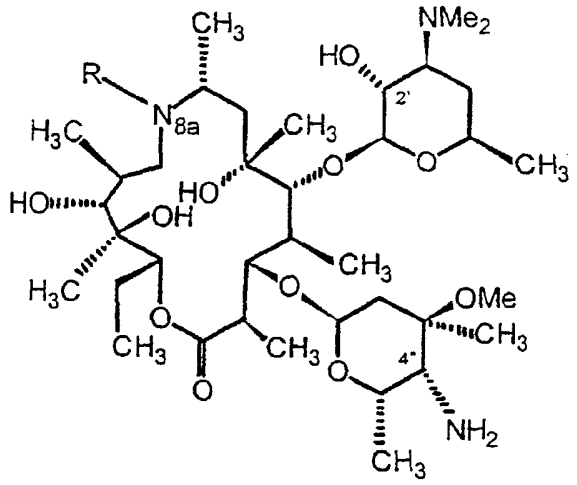
(73) Titular(es): Merial

(72) Inventor(es): Denis Pauze, Frederic Lhermitte, Gilles Oddon, Patrick Leon

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS 9-DEOXO-8A-AZA-(8A-ALQUIL)-8A-HOMOERITROMICINA A A PARTIR DA 9-DEOXO-9(Z)-HIDROXIIMINOERITROMICINA A".**

A presente invenção tem como objeto um processo para a preparação da 9-deoxo-8a-aza-8a-homoeritromicina A e de seus derivados 8a-alquilado, a partir da 9-deoxo-9(Z)-hidroxiiminoeritromicina A.

A presente invenção refere-se mais especialmente ao domínio dos antibióticos macrolídios de tipo eritromicina e mais especialmente a seus derivados aza-macrolídios que são objeto da patente EP 508 699 e respondem à fórmula geral seguinte:



C_1-C_{10}, na qual R representa um átomo de hidrogênio, um grupamento alquila com alquenila com C_2-C_{10} ou arilsulfonila com C_6-C_{12}, se for o caso substituídos.

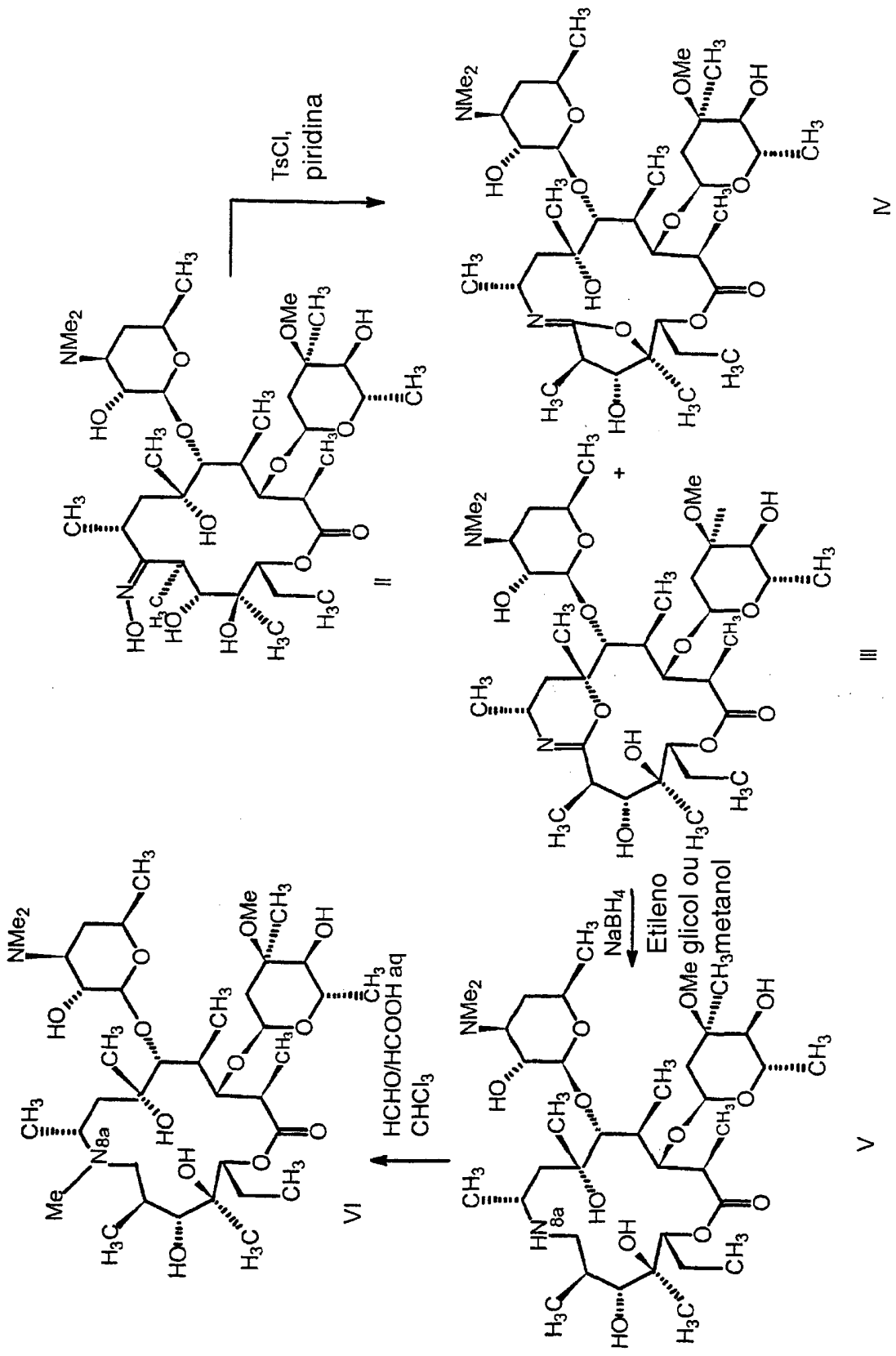
Esses compostos são obtidos a partir da eritromicina A e sua síntese implica duas etapas principais:

- a criação do macrociclo 8a-azalida a partir da oxima 9-(E) da eritromicina A isomerizada em oxima 9-(Z) que sofre um rearranjo estereoespecífico de Beckmann e

- a modificação do grupo cladinose na posição 4" que consiste na transformação do 4"(S)-OH em 4'(R)-NH_2.

A presente invenção refere-se mais especialmente à primeira etapa e visa propor um novo processo que permite preparar a 9-deoxo-8a-aza-8a-homoeritromicina A, eventualmente 8a-alquilada, diretamente a partir da 9-(Z)-oxima-eritromicina A de fórmula II dada abaixo.

A via clássica de síntese pode ser esquematizada da seguinte maneira:


TsCl,
piridina
II
IV
III
NaBH4
Etileno
OMe glicol ou CH3metanol
V
HCHO/HCOOH aq
CHCl3
VI

De fato, as condições de reação atuais não são extrapoláveis na escala industrial.

Primeiro, elas necessitam isolar os intermediários imidatos III e VI. De fato, o encadeamento da redução com boridreto de sódio, diretamente no meio de reação que contém os ditos intermediários imidatos é inoperante devido ao caráter inibidor da piridina. Além disso, esses intermediários são pouco estáveis e se desidratam facilmente no isolamento. Disso resulta portanto uma queda significativa do rendimento.

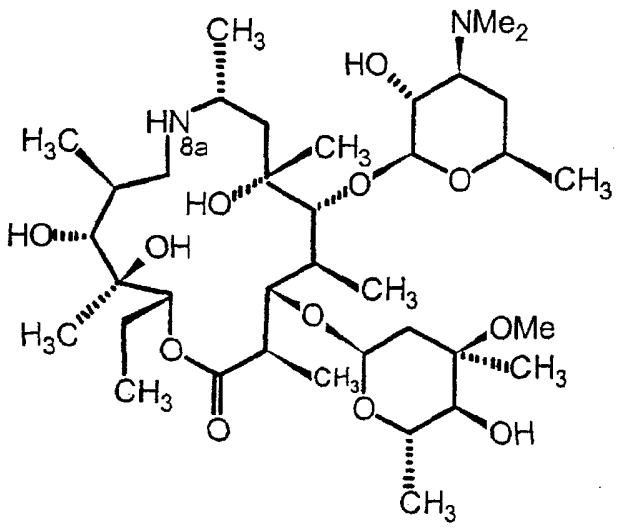
Por outro lado, o imidato de fórmula IV é sensível à epimerização na posição 10, levando assim a uma perda suplementar de produto.

Finalmente, as condições de redução atualmente escolhidas a saber boridreto de sódio no etileno glicol ou no metanol não são suficientemente eficazes com respeito ao imidato de fórmula III.

Em conseqüência disso, é difícil nas condições experimentais atuais obter um rendimento global dessas duas etapas a saber o rearranjo de Beckmann e a redução com boridreto de sódio via o isolamento intermediário dos dois imidatos, que seja superior a 30%.

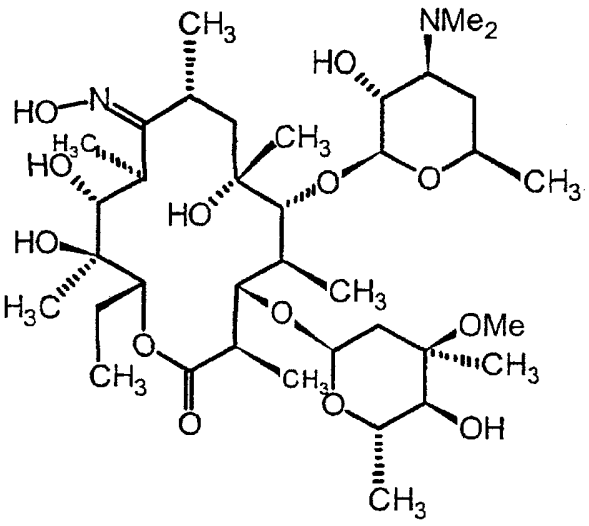
A presente invenção tem precisamente como objeto propor uma alternativa eficaz para a via síntese discutida acima.

Mais precisamente, a presente invenção tem como objeto um processo de preparação de um composto de fórmula geral V



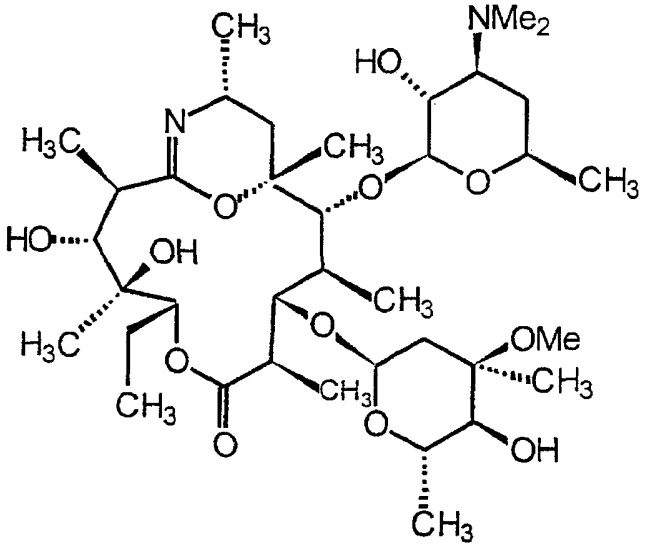
V

via o rearranjo estereoespecífico de Beckmann em um meio de reação que utiliza a piridina como solvente principal, de um composto de fórmula geral

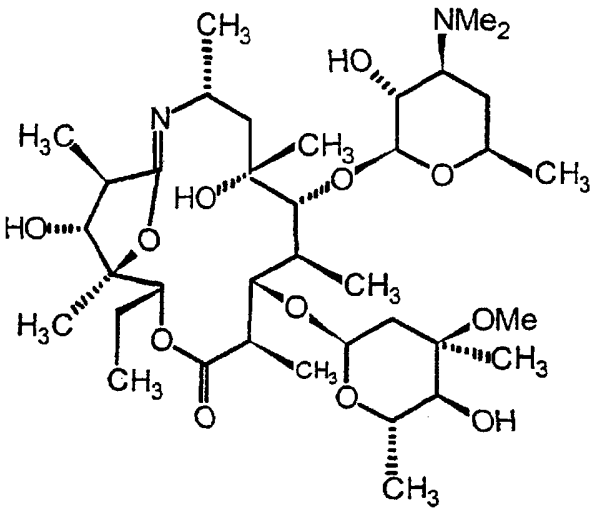


II

em dois intermediários imidatos III e IV



III



IV

e depois a redução dos ditos compostos III e IV caracterizado pelo fato de que os ditos compostos III e IV formados no meio de reação do rearranjo de Beckmann não são isolados do dito meio e são diretamente captados na etapa de redução com o auxílio de uma quantidade suficiente de boridreto, depois de extração da piridina através de um hidrocarboneto miscível a essa última e no qual os imidatos III e IV, sob a forma de são, são insolúveis.

De acordo com uma outra característica, o processo de acordo com a invenção é por outro lado caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula V formado no final da reação de redução não é isolado do meio de reação e é diretamente N-alquilado nele através da adição de um reagente de alquilação em quantidade suficiente no dito meio para levar a 9-deoxo-8a-aza-8a-alquil-8a-homoeritromicina A de fórmula VI.

De maneira inesperada, os inventores constataram que era possível realizar com um rendimento bastante satisfatório, a redução dos compostos intermediários imidatos III e IV sem proceder ao isolamento prévio dos mesmos do dito meio de rearranjo de Beckmann, sob reserva de extrair a piridina desse meio de reação com o auxílio de um hidrocarboneto miscível à piridina e no qual os imidatos III e IV, protonados ao nível do grupo 3'-dimetilamino, são insolúveis.

Trata-se assim de um modo de agir inverso à via clássica que consistia em extrair os imidatos do meio de reação, através do diclorometano depois de divisão do resíduo proveniente do rearranjo que os contém em

uma mistura de água/diclorometano.

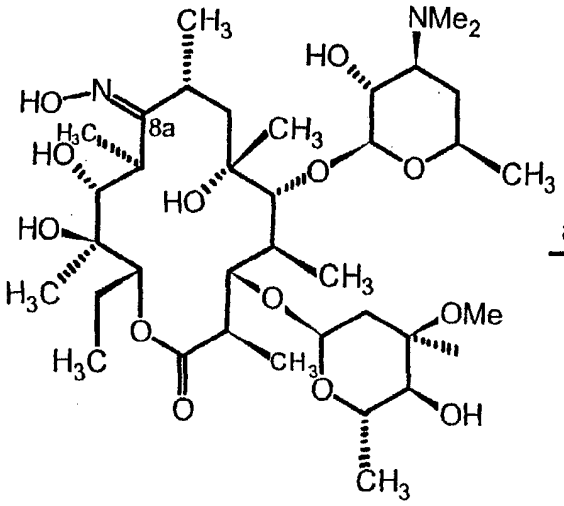
De maneira surpreendente, a utilização de um hidrocarboneto permite extrair e eliminar a piridina do meio sem degradação maior do imidato IV e permite assim por um lado, se liberar eficazmente da etapa de isolamento dos intermediários imidatos, que é prejudicial em termos de rendimento e de realização na escala industrial e por outro lado, realizar mais eficazmente a redução dos mesmos através de um boridreto alcalino na água e/ou um solvente orgânico. Isso tem como vantagem levar a um rendimento global nitidamente melhorado com respeito aos 30% evocados precedentemente.

Por outro lado, os inventores também colocaram em evidência que era possível efetuar a N-alquilação do composto reduzido obtido, diretamente no meio de reação por adição de um aldeído, sem que seja necessário isolar o mesmo.

Isso tem como vantagens, notadamente no caso da N-metilação, evitar o emprego de clorofórmio e de ácido fórmico como no processo Eschweiler-Clarke utilizado em especial no pedido EP 508 699 precitado, e realizar a reação em condições simplificadas do ponto de vista da temperatura e da duração.

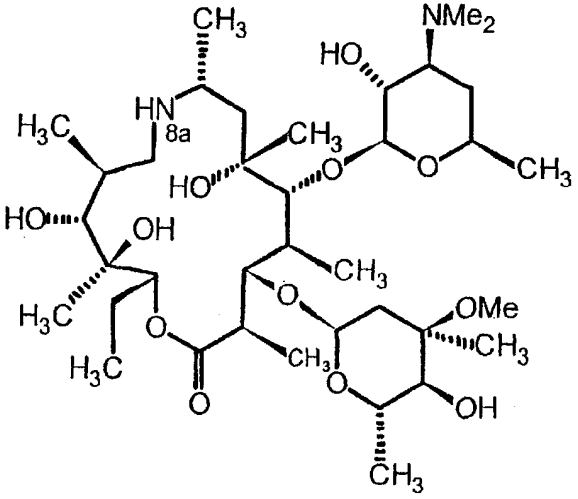
O processo de acordo com a invenção vai ser descrito mais em detalhes abaixo em referência aos esquemas de reação seguintes:

Esquema de Reação 1



II

a) [Sais de imidatos III + IV] b) c)



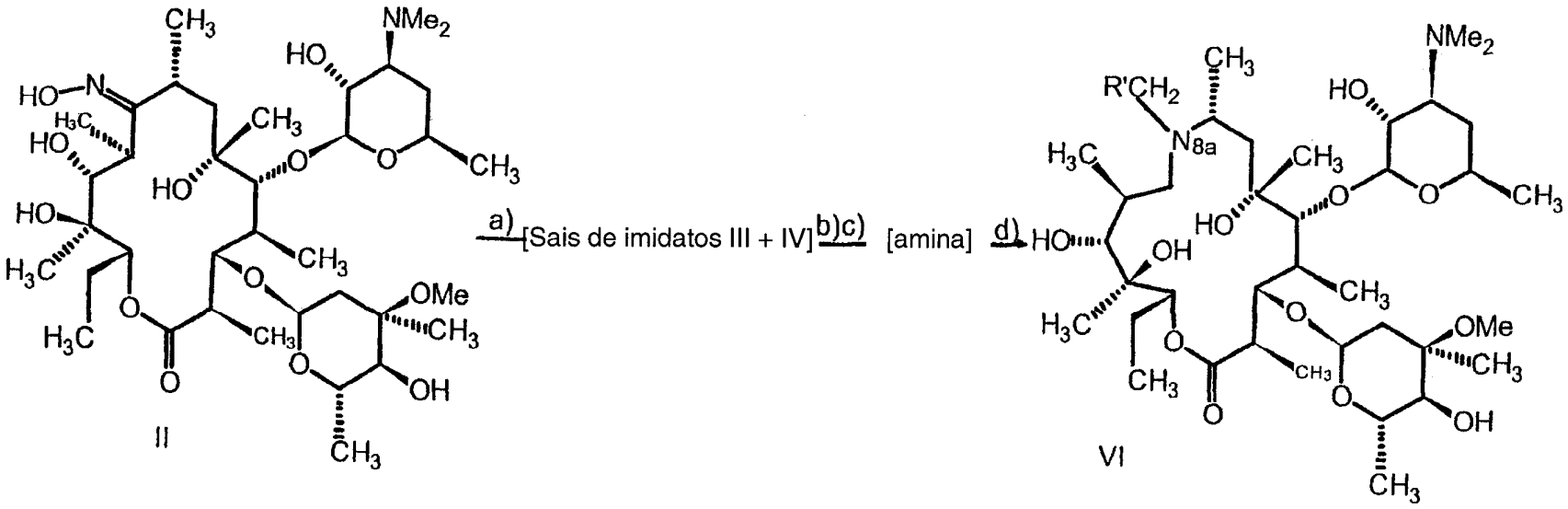
V

a) TsCl/piridina

b) hidrocarboneto / decantação / eliminação dos solventes orgânicos

c) solvente de redução / $NaBH_4$

Esquema de Reação 2



a) TsCl/piridina

b) hidrocarboneto / decantação / eliminação dos solventes orgânicos

c) solvente de redução / $NaBH_4$

d) R'CHO Aq

Em referência ao esquema de reação 1, a 9-(Z)-oxima de fórmula II é primeiramente submetida a um rearranjo de Beckmann em um meio à base de piridina, que leva à formação dos intermediários imidatos III e IV que não são isolados.

Esse rearranjo é efetuado com o auxílio de cloreto de sulfonila escolhido de preferência entre o cloreto de tosila, o cloreto de benzenossulfonila e o cloreto de mesila.

De acordo com um modo de realização preferido da invenção, a 9-(Z)-oxima de fórmula II é tratada na piridina anidro, com cloreto de tosila sob a forma sólida ou em solução em um solvente orgânico, por exemplo o tolueno. A quantidade de cloreto de tosila está geralmente compreendida entre 1 e 10 equivalentes em relação a 9-(Z)-oxima, de preferência entre 1,5 e 4 equivalentes. O solvente orgânico está geralmente presente em quantidade suficiente para dissolver o cloreto de tosila. A reação é realizada a uma temperatura de preferência compreendida entre 0 e 5°C.

Depois de reação, adiciona-se ao meio um hidrocarboneto que é miscível com a piridina e com os outros solventes presentes no dito meio de reação e no qual os intermediários imidatos, protonados ao nível do grupo dimetilamino na posição 3', não são solúveis. O hidrocarboneto é escolhido de preferência entre os hidrocarbonetos de cadeia linear, ramificada ou cíclica, que contêm de 5 a 15 átomos de carbono. A título de exemplos representativos, podem ser citados o pentano, o cicloexano, o metilcicloexano e o heptano. Ele consiste mais preferencialmente em heptano.

Deixa-se em seguida decantar o meio e elimina-se a fase superior que compreende os solventes orgânicos entre os quais a piridina.

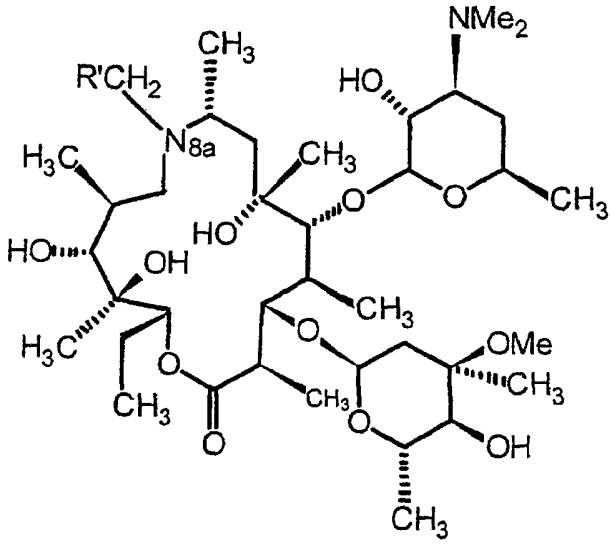
Adiciona-se então ao resíduo o solvente para a reação de redução que pode consistir em água e/ou em um solvente orgânico escolhido de preferência entre os álcoois com C_1-C_{10}, de preferência o metanol ou o isopropanol, os solventes do tipo amida, de preferência o N,N-dimetilformamida ou o N,N-dimetilacetamida, ou ainda os solventes de tipo uréia cíclica, de preferência a 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetraidro-2(1H)-pirimidona (DMPU) ou a 1,3-dimetil-2-imidazolinona (DMEU).

Adiciona-se em seguida um boridreto, de preferência o boridreto de sódio ou de potássio, a temperatura de reação sendo preferencialmente mantida entre 0 e 5°C. A quantidade de boridreto está geralmente compreendida entre 3 e 15 equivalentes em relação ao composto a reduzir, de preferência entre 4 e 5 equivalentes.

Depois de reação, a amina de fórmula V está ou isolada de acordo com o esquema de reação 1, ou diretamente N-alquilada na posição 8a de acordo com o esquema de reação 2.

A amina V pode assim ser isolada do meio de reação de acordo com um modo de operação convencional que implica geralmente operações de extração, de lavagem e depois de secagem.

De acordo com um outro modo de realização da invenção, é possível transformar a amina de fórmula V diretamente no meio de reação de redução adicionando-se ao mesmo uma quantidade suficiente de um aldeído de fórmula R'CHO com R' representando um átomo de hidrogênio, um grupamento alquila com C_1-C_9, ou alquenila com C_2-C_9, de maneira a obter um composto de fórmula geral VII



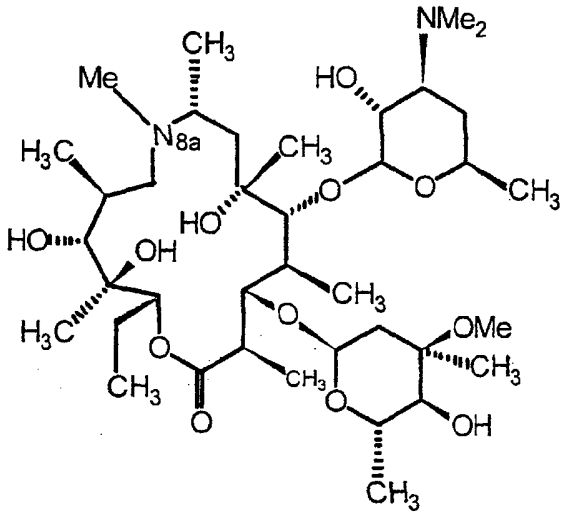
VII

com R' tal como definido acima.

O aldeído utilizado é de preferência um aldeído com C_1 a C_4 e mais preferencialmente o formol, o etanol ou o propanol.

Em uma variante especial desse modo de realização do processo reivindicado adiciona-se formol diretamente no meio de reação de redução que contém a amina V, sem isolar a mesma. A temperatura de reação está compreendida entre -10 e +30°C. O tempo de duração da reação é em geral de 2 horas.

A amina 8a-N-metilada de fórmula VI assim formada



(VI)

pode ser isolada de acordo com um modo de operação convencional que implica geralmente operações de extração, de lavagem e depois de secagem.

O processo de acordo com a invenção tem portanto como vantagem permitir o encadeamento das reações de rearranjo de Beckmann na 9-(Z)-oxima-eritromicina A realizado em um meio à base de piridina e da redução dos intermediários imidatos assim formados através de um boridreto, sem recorrer ao isolamento dos mesmos.

De acordo com um outro modo de realização, o processo de acordo com a invenção permite encadear uma reação de alquilação tal como uma metilação do composto reduzido, diretamente no meio de reação de redução, em condições simplificadas.

Os exemplos que figuram abaixo são dados a título ilustrativo e não limitativo da presente invenção.

A totalidade dos testes é realizada sob atmosfera inerte.

EXEMPLO 1:

Preparação da 9-deoxo-8a-aza-8a-homoeritromicina A (V) através de adição de cloreto de tosila sólido e redução na água, de acordo com o esquema de reação 1:

Em um balão seco e inerciado com argônio, introduz-se 2 g de (9Z)-9-deoxo-9-hidroxiiminoeritromicina A (2,67 mmoles) e depois 16 ml de piridina. A solução é resfriada a 0°C, e depois introduz-se por pequenas frações 1,32 g de cloreto de tosila (6,9 mmoles, 2,6 eq.). O meio de reação é agitado a 0°C durante 1h30, e depois adiciona-se a essa temperatura 20 ml de heptano. A agitação é interrompida, deixa-se então o meio de reação decantar. A fase superior é retirada por aspiração, 20 ml de heptano são de novo adicionados sem agitação, e depois a fase superior é retirada por aspiração.

Sob agitação e ainda a 0°C, 10 ml de água destilada são adicionados, e depois 0,4 g de boridreto de sódio (10,5 mmoles, 4 eq.) por pequenas frações. Deixa-se o meio de reação subir de novo até a temperatura ambiente e ele é agitado durante uma hora a essa temperatura. 10 ml de metanol são então adicionados e depois de ½ hora, o meio de reação é acidificado com o auxílio de uma solução aquosa 2N de ácido clorídrico até o pH = 3. A fase aquosa é extraída com duas vezes 10 ml de diclorometano, as fases orgânicas são eliminadas, e depois a fase aquosa é tornada básica com o auxílio de uma solução aquosa 2N de soda até o pH = 11. Depois de duas extrações com 20 ml de diclorometano, as fases orgânicas são reunidas, secadas em sulfato de magnésio e concentradas sob vácuo.

Obtém-se 1,73 g de um sólido branco com uma pureza dosada por HPLC de 69% em 9-deoxo-8a-aza-8a-homoeritromicina A, ou seja um rendimento dosado de 60%.

EXEMPLO 2:

Preparação da 9-deoxo-8a-aza-8a-homoeritromicina A (V) através de adição de uma solução de cloreto de tosila em tolueno e redução na mistura de água/isopropanol, de acordo com o esquema de reação 1:

Em um balão seco e inerciado com argônio, introduz-se 10 g de

(9Z)-9-deoxo-9-hidroxiiminoeritromicina A (13,35 mmoles) e depois 70 ml de piridina. A solução é resfriada a 0°C, e depois introduz-se 6,6 g de cloreto de tosila (34,5 mmoles, 2,6 eq.) em solução em 40 ml de tolueno. O meio de reação é agitado a 0°C durante 1h30, e depois adiciona-se a essa temperatura 80 ml de heptano. A agitação é interrompida, deixa-se então o meio de reação decantar. A fase superior é retirada por aspiração.

Sob agitação e ainda a 0°C, 70 ml de água destilada e 30 ml de isopropanol são adicionados, e depois 2 g de boridreto de sódio (53 mmoles, 4 eq.) por pequenas frações. Deixa-se o meio de reação subir de novo até a temperatura ambiente e ele é agitado durante uma hora a essa temperatura. 10 ml de metanol são então adicionados e depois de ½ hora, o meio de reação é acidificado com o auxílio de uma solução aquosa 2N de ácido clorídrico até o pH = 3. A fase aquosa é extraída com duas vezes 40 ml de diclorometano, as fases orgânicas são eliminadas, e depois a fase aquosa é tornada básica com o auxílio de uma solução aquosa 2N de soda até o pH = 11. Depois de duas extrações com 40 ml de diclorometano, as fases orgânicas são reunidas, secadas em sulfato de magnésio e concentradas sob vácuo.

Obtém-se 8,6 g de um sólido branco com uma pureza dosada por HPLC de 75,5% em 9-deoxo-8a-aza-8a-homoeritromicina A, ou seja um rendimento dosado de 65%.

EXEMPLO 3:

Preparação da 9-deoxo-8a-aza-8a-homoeritromicina A (V) através de adição do cloreto de tosila em solução no tolueno e redução na N,N-dimetilformamida, de acordo com o esquema de reação 1:

Em um balão seco e inerciado com argônio, introduz-se 20 g de (9Z)-9-deoxo-9-hidroxiiminoeritromicina A (26,7 mmoles) e depois 160 ml de piridina. A solução é resfriada a 0°C, e depois introduz-se 10,5 g de cloreto de tosila (53,4 mmoles, 2 eq.) em solução em 60 ml de tolueno. O meio de reação é agitado a 0°C durante 1h30, e depois adiciona-se a essa temperatura 260 ml de heptano. A agitação é interrompida, deixa-se então o meio de reação decantar. A fase superior é retirada por aspiração.

Sob agitação e ainda a 0°C, 200 ml de DMF são adicionados, e

depois 4 g de boridreto de sódio (106 mmoles, 4 eq.) por pequenas frações. Deixa-se o meio de reação subir de novo até a temperatura ambiente e ele é agitado durante uma hora a essa temperatura. 20 ml de metanol são então adicionados e depois de ½ hora, o meio de reação é acidificado com o auxílio de uma solução aquosa 2N de ácido clorídrico até o pH = 3. A fase aquosa é extraída com duas vezes 50 ml de diclorometano, as fases orgânicas são eliminadas, e depois a fase aquosa é tornada básica com o auxílio de uma solução aquosa 2N de soda até o pH = 11. Depois de duas extrações com 100 ml de diclorometano, as fases orgânicas são reunidas, secadas em sulfato de magnésio e concentradas sob vácuo.

Obtém-se 18,25 g de um sólido branco com uma pureza dosada por HPLC de 64,6% em 9-deoxo-8a-aza-8a-homoeritromicina A, ou seja um rendimento dosado de 59%.

EXEMPLO 4:

Preparação da 9-deoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A (VI) através de adição do cloreto de tosila em solução em tolueno e redução em uma mistura de água/isopropanol, de acordo com o esquema de reação 2:

Em um balão seco e inerciado com argônio, introduz-se 20 g de (9Z)-9-deoxo-9-hidroxiiminoeritromicina A (26,7 mmoles) e depois 160 ml de piridina. A solução é resfriada a 0°C, e depois introduz-se 10,5 g de cloreto de tosila (53,4 mmoles, 2 eq.) em solução em 60 ml de tolueno. O meio de reação é agitado a 0°C durante 1h30, e depois adiciona-se a essa temperatura 240 ml de heptano. A agitação é interrompida, deixa-se então o meio de reação decantar. A fase superior é retirada por aspiração.

Sob agitação e ainda a 0°C, 140 ml de água e 60 ml de isopropanol são adicionados, e depois 5 g de boridreto de sódio (132,5 mmoles, 5 eq.) por pequenas frações. Deixa-se o meio de reação subir de novo até a temperatura ambiente e ele é agitado durante uma hora a essa temperatura.

22,8 ml de formol aquoso 35% (267 mmoles, 10 eq.) são em seguida adicionados e o meio de reação é abandonado durante 1h30 em temperatura ambiente. 20 ml de metanol são então adicionados e depois de ½

hora, o meio de reação é acidificado com o auxílio de uma solução aquosa 2N de ácido clorídrico até o pH = 3. A fase aquosa é extraída com duas vezes 50 ml de diclorometano, as fases orgânicas são eliminadas, e depois a fase aquosa é tornada básica com o auxílio de uma solução aquosa 2N de soda até o pH = 11. Depois de duas extrações com 100 ml de acetato de etila, as fases orgânicas são reunidas, secadas em sulfato de magnésio e concentradas sob vácuo.

Obtém-se 18,4 g de um sólido branco com uma pureza dosada por HPLC de 69% em 9-deoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A ou seja um rendimento dosado de 68%.

EXEMPLO 5:

Preparação da 9-deoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A (VI) através de adição de uma solução de cloreto de tosila em tolueno e redução em uma mistura de água/1,3-dimetil-2-imidazolinona (DMEU), de acordo com o esquema de reação 2:

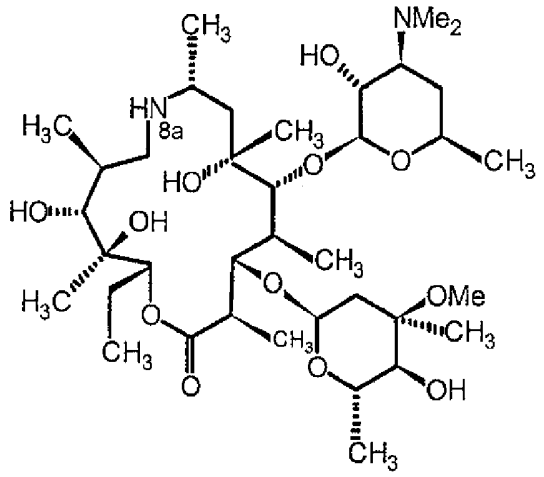
Em um balão seco e inerciado com argônio, introduz-se a (9Z)-9-deoxo-9-hidroxiiminoeritromicina A (150 g, 0,19 mmol; pureza de 94% p/p) e depois a piridina (1089 g). A solução é resfriada a -10°C, e depois verte-se em 30 minutos cloreto de tosila (76,7 g, 0,4 mmol, 2,1 eq.) em solução em tolueno (281 g). O meio de reação é em seguida agitado entre -8 e -4°C durante 1h30, e depois adiciona-se a essa temperatura o heptano (1011 g). A agitação é interrompida, deixa-se então o meio de reação decantar. A fase superior é retirada por aspiração. A fase viscosa inferior é diluída uma segunda vez sem agitação com heptano (393 g). A fase superior é em seguida retirada por aspiração. O meio de reação é então diluído com DMEU (140,4 g) e depois essa solução é adicionada a uma solução de boridreto de sódio (49,1 g, 1,28 mol, 6,85 eq.) na água (1227 g). Depois de retorno à temperatura ambiente, o meio de reação é agitado durante 2 horas a essa temperatura. O meio é em seguida tratado com metanol (351,1 g) e depois com formol aquoso a 37% (140 g, 1,73 mol, 9,2 eq.). Mantém-se em temperatura ambiente durante 2 horas. O meio de reação é e, seguida acidificado com o auxílio de uma solução aquosa 36% de ácido clorídrico até o pH = 4. A fase

aquosa é extraída com tolueno (355 g). A fase aquosa é em seguida tornada básica com o auxílio de uma solução aquosa de soda a 30% p/p até o pH = 10. Depois de duas extrações com tolueno (2 x 355 g) efetuadas a 50°C, as fases orgânicas são reunidas, lavadas a 50°C com água (322 g) e concentradas sob vácuo. A fase orgânica assim obtida é coletada várias vezes com heptano para destilar sob vácuo o azeótropo heptano/piridina.

Obtém-se 151 g de um sólido branco com uma pureza dosada por HPLC de 65% em 9-deoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A ou seja um rendimento dosado de 60%.

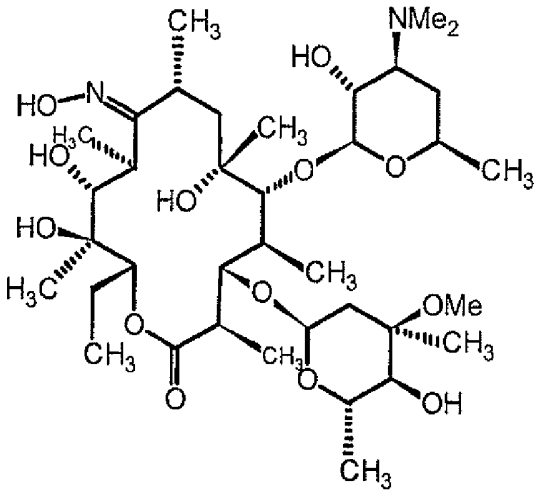
REIVINDICAÇÕES

1. Processo de preparação da 9-deoxo-8a-aza-8a-homoeritromicina A de fórmula V



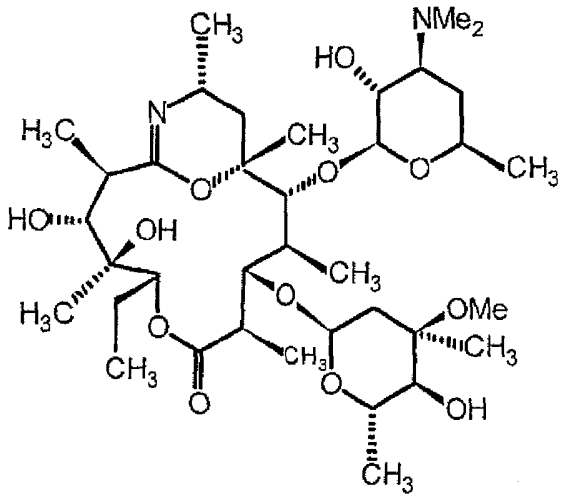
V

via o rearranjo estrereospecífico de Beckmann em um meio de reação que utiliza a piridina como solvente principal, de um composto de fórmula II

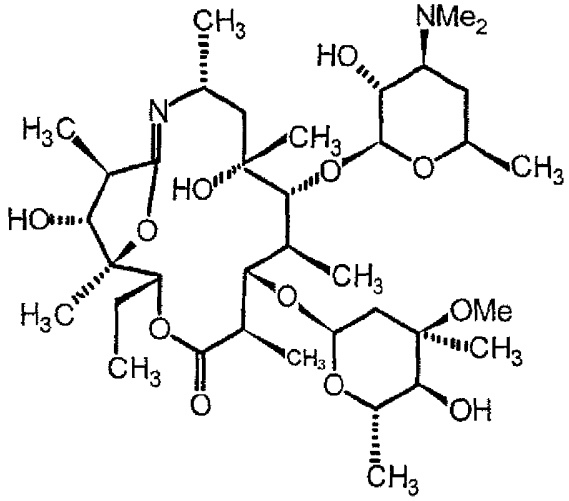


II

em dois intermediários imidatos III e IV



III



IV

e depois a redução dos ditos compostos III e IV **caracterizado pelo** fato de que os ditos compostos III e IV formados no meio de reação do rearranjo de Beckmann não são isolados do dito meio e são diretamente captados na etapa de redução com o auxílio de uma quantidade suficiente de boridreto, depois de extração da piridina através de um hidrocarboneto miscível a essa última e no qual os imidatos III e IV, sob a forma de sal, são insolúveis.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o rearranjo de Beckmann é realizado com o auxílio de cloreto de sulfonila, de preferência, escolhido entre o cloreto de tosila, o cloreto de benzenossulfonila e o cloreto de mesila.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado pelo** fato de que o hidrocarboneto é escolhido entre os hidrocarbonetos de cadeia linear, ramificada ou cíclica, que contêm de 5 a 15 átomos de carbono, notadamente, entre o pentano, o cicloexano, o metilcicloexano e o heptano, e consiste, mais de preferência, em heptano.

4. Processo, de acordo com as reivindicações 1 a 3, **caracterizado pelo** fato de que os solventes orgânicos presentes no meio para o rearranjo de Beckmann, que compreendem a piridina, são eliminados por decantação.

5. Processo, de acordo com as reivindicações 1 a 4, **caracterizado pelo** fato de que, após a eliminação dos solventes orgânicos entre os quais a piridina, do meio de rearranjo de Beckmann, adiciona-se ao resíduo o solvente da reação de redução que é a água.

6. Processo, de acordo com as reivindicações 1 a 4, **caracterizado pelo** fato de que após a eliminação dos solventes orgânicos entre os quais a piridina, do meio de

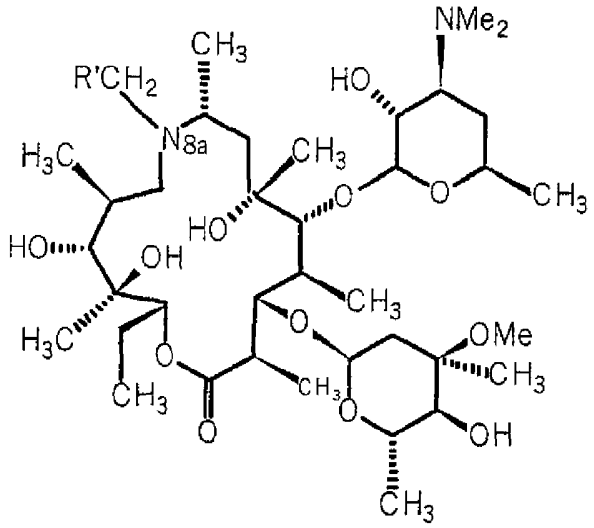
rearranjo de Beckmann, adiciona-se ao resíduo o solvente da reação de redução, que é um solvente orgânico escolhido entre os álcoois com C_1-C_{10}, de preferência, o metanol ou o isopropanol, ou que é uma mistura de um solvente precedente e de água.

7. Processo, de acordo com as reivindicações 1 a 4, **caracterizado pelo** fato de que, após a eliminação dos solventes orgânicos, entre os quais a piridina, do meio de rearranjo de Beckmann, adiciona-se ao resíduo o solvente da reação de redução que é de tipo amida e que consiste, de preferência, no N,N,-dimetilformamida ou o N,N-dimetilacetamida ou que é uma mistura de um solvente precedente e de água.

8. Processo, de acordo com as reivindicações 1 a 4, **caracterizado pelo** fato de que, após a eliminação dos solventes orgânicos, entre os quais a piridina, do meio de rearranjo de Beckmann, adiciona-se ao resíduo o solvente da reação de redução que é de tipo ureia cíclica, de preferência, a 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetraidro-2(1H)-pirimidona (DMPU) ou a 1,3-dimetil-2-imidazolinona (DMEU) ou que é uma mistura de um solvente precedente e de água.

9. Processo, de acordo com as reivindicações 1 a 8, **caracterizado pelo** fato de que a reação de redução é efetuada pelo boridreto de sódio ou de potássio.

10. Processo, de acordo com as reivindicações 1 a 9, **caracterizado pelo** fato de que o composto de fórmula V formado no final da reação de redução, não é isolado do meio de reação e é diretamente transformado nele através da adição de uma quantidade suficiente de um aldeído R'CHO para levar um composto de fórmula VII

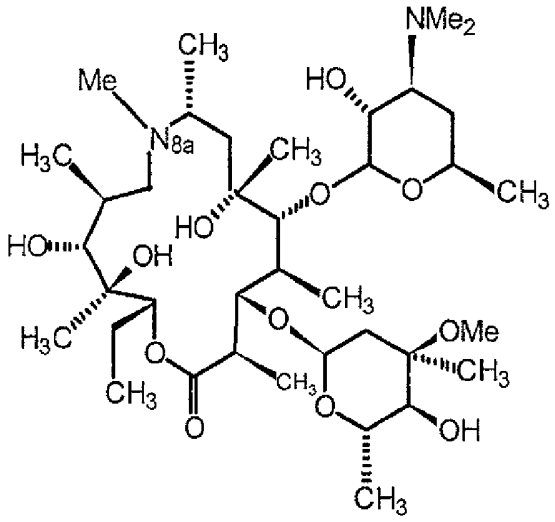


VII

na qual R^1 representa um átomo de hidrogênio, um grupamento alquila com C_1-C_9, alquenila com C2-C9.

11. Processo, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado pelo** fato de que o aldeído utilizado é um aldeído com C_1 a C_4.

12. Processo, de acordo com a reivindicação 10 ou 11, **caracterizado pelo** fato de que utiliza-se a título de aldeído, o formol para levar a 9-deoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A de fórmula VI seguinte:


NMe2
CH3
Me
HO
N8a
H3C
CH3
O
O
CH3
HO
HO
OH
CH3
H3C
O
OMe
CH3
O
CH3
CH3
O
OH
CH3

VI

RESUMO

Patente de Invenção: **"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS 9-DEOXO-8A-AZA-(8A-ALQUIL)-8A-HOMOERITROMICINA A A PARTIR DA 9-DEOXO-9(Z)-HIDROXIIMINOERITROMICINA A".**

A invenção fornece um processo para a preparação da 9-deoxo-8a-aza-8a-homoeritromicina A e de seus derivados 8a-alquilado, a partir da 9-deoxo-9(Z)-hidroxiiminoeritromicina A via um rearranjo estereoespecífico de Beckmann em um meio de reação que utiliza a piridina como solvente principal, que leva a intermediários imidatos que não são isolados do dito meio e que são diretamente captados em uma etapa de redução com o auxílio de uma quantidade suficiente de boridreto, depois de extração da piridina através de um hidrocarboneto miscível a essa última e no qual os ditos imidatos são insolúveis. O composto (V) pode ser diretamente N-alquilado na posição -8a, com o auxílio de um aldeído, sem ser isolado do meio de redução.