



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 306 739**

51 Int. Cl.:
C07H 17/08 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01992462 .0**
86 Fecha de presentación : **19.12.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1345954**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.09.2003**

54 Título: **Procedimientos de utilización de aril tioiminas en la síntesis de derivados de eritromicina.**

30 Prioridad: **21.12.2000 US 747724**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2008

73 Titular/es: **ABBOTT LABORATORIES
D377/AP6D, 100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064-6050, US**

72 Inventor/es: **Lukin, Kirill, A.**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 306 739 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).

DESCRIPCIÓN

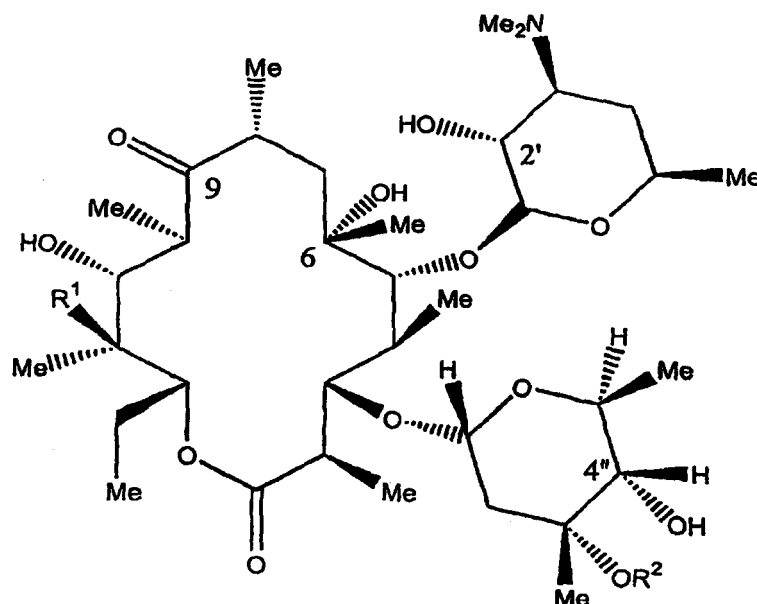
Procedimientos de utilización de aril tioiminas en la síntesis de derivados de eritromicina.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una técnica de desoximación eficiente para su uso en la síntesis de derivados de eritromicina, en la que participan productos intermedios de aril tioimina. Se pueden utilizar los productos intermedios de aril tioimina en un método para proteger una cetona de un derivado de eritromicina con contenido en cetona como tioimina; un método para la desoximación de un derivado de eritromicina con contenido en oxima o un método para preparar un derivado 6-O-alkil eritromicina. Los derivados de eritromicina preferibles en la presente invención tienen una oxima en C-9 o una cetona en C-9.

15 **Antecedentes de la invención**

Las eritromicinas A a D, representadas por la fórmula I y en la tabla 1 que se muestra a continuación, son muy conocidas como potentes agentes antibacterianos, cuyo uso está muy extendido para el tratamiento y prevención de infecciones bacterianas.



Fórmula I

TABLA 1

Eritromicina	R ¹	R ²
A	-OH	-Me
B	-H	-Me
C	-OH	-H
D	-H	-H

Al igual que con otros agentes anti-bacterianos, sin embargo, se han identificado cepas bacterianas que poseen resistencia o una susceptibilidad insuficiente a la eritromicina. Por otra parte, eritromicina A presenta tan sólo una débil actividad contra las bacterias Gram-negativas. Por consiguiente, sigue existiendo una necesidad continua de identificar y sintetizar nuevos compuestos derivados de eritromicina que posean una mejor actividad anti-bacteriana, que tengan un menor potencial para desarrollar resistencia, que posean la actividad Gram-negativa necesaria, o que posean una selectividad inesperada contra microorganismos diana.

ES 2 306 739 T3

Por lo general, los derivados 6-O-alquilo de eritromicina son conocidos como agentes anti-bacterianos. 6-O-metil-eritromicina A (claritromicina A, descrita en la patente EE.UU. N° 4.331.803) y 6-O-metil eritromicina B (claritromicina B, descrita en la patente EE.UU. N° 4.496.717) son potentes antibióticos macrólidos.

5 Más recientemente, se han descrito derivados 6-O-sustituídos de eritromicina que tienen una mejor actividad anti-bacteriana en las patentes EE.UU. N° 5.866.549; 5.872.229; 5.919.916; 5.932.710; 6.040.440; 6.075.011; y 6.124.269 entre otras.

10 Las técnicas de síntesis para los derivados de eritromicina 6-O-sustituídos implican por lo general la protección de una C-9 cetona como una oxima, seguido de la protección de los grupos 2' y 4'-hidroxilo antes de la 6-O-alquilación. Tras la 6-O alquilación, se eliminan los grupos protectores.

15 La reacción de desoximación ha sido llevada a cabo con arreglo a los métodos descritos por Greene and Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª edición, John Wiley & Son, Inc., 1991 y otros. Entre los ejemplos de agentes de desoximación se incluyen compuestos de óxido de azufre inorgánicos como, por ejemplo, hidrogen sulfito sódico, piro-sulfato sódico, tiosulfato sódico, sulfato sódico, sulfito sódico, hidrosulfito sódico, metabisulfito sódico, ditionato sódico, tiosulfato potásico y metabisulfito potásico, entre otros. La desoximación se puede llevar a cabo también a través del tratamiento con una sal nitrito inorgánica como por ejemplo nitrito sódico o nitrito potásico, en presencia de un ácido. Entre los ejemplos de disolventes utilizados se incluyen disolventes próticos como agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, trimetilsilanol o una mezcla de uno o más de los disolventes mencionados. La reacción de desoximación ha sido llevada a cabo en presencia de un ácido orgánico como ácido fórmico, ácido acético o ácido trifluoroacético, pero se puede llevar a cabo con un ácido clorhídrico también.

20 No obstante, las técnicas convencionales que se han descrito presentan ciertos inconvenientes. Por ejemplo, en una desoximación típica de una oxima de eritromicina con bisulfito sódico, se puede perder entre aproximadamente 30 y 40% del producto como consecuencia de la descomposición, debido a las condiciones de reacción relativamente duras. Por lo tanto, serían ventajosos métodos más suaves para una desoximación eficiente; y dicho método para una desoximación más eficiente se utilizaría ventajosamente en un método para la protección de cetona de derivados de eritromicina con contenido en cetona, o un método para la obtención de derivados de eritromicina 6-O-alquil sustituídos.

Breve compendio de la invención

35 La invención se refiere a un método para proteger una cetona de un derivado de eritromicina con contenido en cetona como una tioimina que comprende las etapas de:

reacción de una cetona de un derivado de eritromicina con contenido en cetona con un agente de hidroximación para formar una oxima; y a continuación,

40 reacción de dicha oxima con una trialkil fosfina y un disulfuro de arilo para formar una aril tioimina.

45 En el método, la cetona puede ser una C-9 cetona, y la aril tioimina puede ser una C-9 aril tioimina. El método puede incluir también la desprotección de la aril tioimina en una solución ácida acuosa para formar un derivado de eritromicina con contenido en cetona. El derivado de eritromicina con contenido en C-9 cetona puede tener un grupo hidroxilo en C-6. Por otra parte, se protege la C-9 cetona para alquilarla en C-6 con un agente de alquilación. Un derivado de eritromicina con contenido en cetona que se prefiere en la presente invención es eritromicina A y una aril tioimina preferible en la presente invención es una 9-feniltioimino eritromicina. Por otra parte, la aril tioimina se puede hidrolizar en una imina con un agente de hidrolización.

50 La invención se refiere también a un método para la desoximación de un derivado de eritromicina con contenido en oxima 6-O sustituido que comprende las etapas de:

reacción de una oxima de un derivado de eritromicina con contenido en oxima 6-O-sustituido con una trialkil fosfina y un disulfuro de arilo para formar una aril tioimina; y a continuación,

55 hidrolización de dicha aril tioimina en una solución ácida acuosa para formar un derivado de eritromicina 6-O sustituido con contenido en cetona.

60 El derivado de eritromicina con contenido en oxima 6-O sustituido puede ser un derivado de eritromicina que contiene C-9 oxima, que contiene 2'-hidroxilo, que contiene 4''-hidroxilo, que contienen C-6-hidroxilo. Para la puesta en práctica de este método, se puede proteger el 2'-hidroxilo y 4'' hidroxilo del derivado de eritromicina que contiene C-9-oxima, que contiene 2'-hidroxilo, que contiene 4''-hidroxilo, que contiene C-6-hidroxilo con al menos un agente de protección hidroxilo para formar una aril tioimina 2'- y 4''-hidroxilo protegida tras la formación de tioimina. Por otra parte, tras dicha protección, se puede alquilar la aril tioimina 2'- y 4''-hidroxilo protegida con un agente de alquilación para formar una aril tioimina 2'- y 4''-hidroxilo protegida, 6-C-O-alquilada. Una aril tioimina 2'- y 4''-hidroxilo protegida, C-6-O-alquilada que se prefiere en la presente invención es 9-feniltioimino-6-O-propenilquinolinileritromicina-2', 4'' dibenzoato y un de eritromicina 6-O sustituido con contenido en cetona preferible en la presente invención es 2',4''-dibenzoato de 6-O-propenilquinolinileritromicina.

ES 2 306 739 T3

La invención se refiere también a un método para preparar un derivado 6-O-alquilo de un derivado de eritromicina que contienen C-9 cetona, que contiene C-6-hidroxilo, que contiene 2'-hidroxilo, que contiene 4''-hidroxilo que comprende las etapas de:

5 reacción de la C-9 cetona del derivado de eritromicina que contiene C-9 cetona, que contiene C-6-hidroxilo, que contiene 2'-hidroxilo, que contiene 4''-hidroxilo con un agente de hidroximación para formar una C-9 oxima;

formación de derivado de dicha C-9 oxima con una trialkil fosfina y un aril disulfuro para formar una C-9 aril tiomina;

10 protección de dicho 2'-hidroxilo y dicho 4''-hidroxilo de dicha C-9 aril tiomina con al menos un agente protector de hidroxilo para formar una C-9-aril tiomina protegida con 2'-hidroxilo y 4''-hidroxilo.

15 alquilación de dicho C-6-hidroxilo de dicha C-9 aril tiomina 2'- y 4'' hidroxilo protegida con un agente de alquilación para formar una C-9-aril tiomina 2'- y 4''-hidroxilo protegida C-6-O-alquilada;

20 desoximación de dicha C-9 aril tiomina 2'- y 4'' hidroxilo protegida C-6-O alquilada en una solución ácida acuosa para formar un derivado C-9 ceto-eritromicina 2'- y 4''-hidroxilo protegido C-6-O-alquilado y a continuación aislamiento del producto deseado.

25 Para la puesta en práctica de este método, se puede desproteger el derivado C-9 ceto-eritromicina 2'- y 4''-hidroxilo protegido C-6-O-alquilado para formar un derivado C-9-ceto-eritromicina 2', y 4''-hidroxilo, C-6-O alquilado. Un derivado C-9 ceto-eritromicina 2'- y 4''-hidroxilo protegido C-6-O-alquilado preferible en la presente invención es 6-O-propenilquinolinil eritromicina-2',4''-dibenzoato.

30 Para la puesta en práctica de los métodos de la presente invención, la trialkil fosfina puede ser una tributil fosfina, el disulfuro de arilo puede ser disulfuro de difenilo; el agente de hidroximación puede ser una hidroxilamina, el agente de protección de hidroxilo puede ser un anhídrido benzoico y el agente de alquilación puede ser un agente de alquilación de alqueno. Un agente de alquilación de alqueno preferible en la presente invención es carbonato de propenil quinoleína t-butilo y un catalizador de paladio.

La presente invención se refiere asimismo a un método para proteger la cetona de eritromicina A como una tiomina que comprende las etapas de:

35 reacción de la cetona de eritromicina A con hidroxilamina para formar una oxima; y a continuación,

reacción de dicha oxima con tributil fosfina y disulfuro de fenilo para formar 9-feniltioiminoeritromicina.

40 La invención se refiere asimismo a un método para preparar 2',4''-dibenzoato de 6-O-propenilquinolinil eritromicina que comprende las etapas de;

reacción de la C-9 cetona de eritromicina A con hidroxilamina para formar una eritromicina oxima;

45 formación de derivado de dicha oxima con tributil fosfina y disulfuro de fenilo para formar 9-feniltioimino eritromicina;

protección de 2'-hidroxilo y 4''-hidroxilo y 9-feniltioimino eritromicina con anhídrido benzoico para formar 9-feniltioimino eritromicina 2', 4'' dibenzoato;

50 alquilación del C-6 hidroxilo de 2', 4''-dibenzoato de 9-feniltioimino eritromicina con carbonato de propenil quinolin t-butilo y un catalizador de paladio para formar 2',4'' dibenzoato de 6-O-propenilquinolinil-9-feniltioimino eritromicina;

55 conversión de 2',4''-dibenzoato de 6-O-propenilquinolinil-9-feniltioimino eritromicina en HCl acuoso en 2',4''-dibenzoato de 6-O-propenilquinolinil eritromicina y a continuación;

aislamiento del producto deseado.

Descripción detallada de la invención

60 *Definiciones y términos*

65 El término "alquilo" tal como se utiliza aquí, en solitario o en combinación, se refiere a radicales de una cadena saturada lineal o ramificada, sustituida o sin sustituir de C₁-C₁₂ derivada de hidrocarburos saturados por eliminación de un átomo de hidrógeno, a no ser que el término alquilo vaya precedido de la designación C_x-C_y. Entre los ejemplos representativos de dichos grupos alquilo se incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo y terc-butilo, entre otros.

ES 2 306 739 T3

El término “alqueno”, tal como se utiliza aquí, en solitario o en combinación, se refiere a un radical alqueno de cadena lineal sustituido o sin sustituir, o de cadena ramificada sustituido o sin sustituir que contiene de 2 a 10 átomos de carbono. Entre los ejemplos de dichos radicales se incluyen, sin limitarse sólo a ellos, etenilo, E- y Z-pentenilo, decenilo y similares.

5

El término “inferior” que modifica a “alquilo”, “alqueno”, “alquino” o “alcoxi” se refiere a una unidad C₁-C₆ para una funcionalidad en particular. Por ejemplo, alquilo inferior se refiere a alquilo de C₁-C₆.

El término “alcoxi” tal como se utiliza aquí, en solitario o en combinación, se refiere a un radical alquil éter, definiéndose el término “alquilo” como se ha definido antes. Entre los ejemplos de radicales alquil éter adecuados se incluyen, sin limitarse sólo a ellos, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

El término “arilo” o “aromático”, tal como se utilizan en solitario o en combinación, se refieren a un grupo aromático sustituido o sin sustituir que tiene de aproximadamente 6 a 12 átomos de carbono, como fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, azuleno, fluoreno y antraceno; o un grupo aromático heterocíclico que es un anillo aromático que contiene al menos un átomo N, O o S endocíclico como furilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, piridacilo, pirimidinilo, piracilo, 1,3,5-triacilo, 1,3,5-tritiano, indolizilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, 1H-indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalacilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenacilo, fenotiazinilo, fenoxiazinilo, pirazol[1,5-c]triacilo y similares. “Aralquilo” y “alquilquilo” emplean el término “alquilo” tal como se ha definido antes. Los anillos pueden sustituirse de forma múltiple.

25

El término “halógeno” tal como se utiliza aquí, se refiere a I, Br, Cl o F.

El término “heterocíclico”, tal como se utiliza aquí, en solitario o en combinación, se refiere a un anillo de 3 a 10 eslabones no aromático que contiene al menos un átomo N, O o S endocíclico. El heterociclo puede estar condensado con arilo opcionalmente. El heterociclo también puede estar sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente que se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, arilo, ciano, carboxi, carboalcoxi, carboxialquilo, oxo, arilsulfonilo, y aralquilaminocarbonilo, entre otros.

El término “hidroxi” tal como se utiliza aquí se refiere a -OH.

Se pretende que el uso de los términos indicados abarque las fracciones sustituidas y sin sustituir. La sustitución puede ser con uno o más grupos como por ejemplo alcoholes, éteres, ésteres, amidas, sulfonas, sulfuros, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, aminas, heteroátomos, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, alcoxialcoxi, aciloxi, halógenos, trifluorometoxi, trifluorometilo, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, arilo, ciano, carboxi, carboalcoxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocíclico, alquilheterocíclico, heterocíclicolalquilo, oxo, arilsulfonilo y aralquilaminocarbonilo o cualquiera de los sustituyentes de los párrafos anteriores o cualquiera de los sustituyentes unidos directamente o a través de agentes de unión adecuados. Los agentes de unión adecuados son típicamente cadenas cortas de 1 a 3 átomos que contienen cualquier combinación de -C-, -C(O), -NH-, -S-, -S(O)-, -O-, -C(O)O o -S(O)O-. Los anillos pueden estar sustituidos varias veces.

Los términos “derivado de eritromicina” o “derivados de eritromicina” se refieren a eritromicinas A-D (que se presentan en la fórmula I y la tabla I) y derivados de los mismos. Entre los derivados se incluyen sustituciones para el hidrógeno de C-2-C13, sustituyentes hidroxilo, alquilo o alcoxilo de eritromicinas A-D, con diferentes sustituyentes hidrógeno, alquilo o alcoxilo. Otros ejemplos de derivados de eritromicina útiles se describen en la patente EE.UU. N° 5.866.549; 5.872.229; 5.919.916; 5.932.710; 6.040.440; 6.075.011; y 6.124.269.

Abreviaturas

55

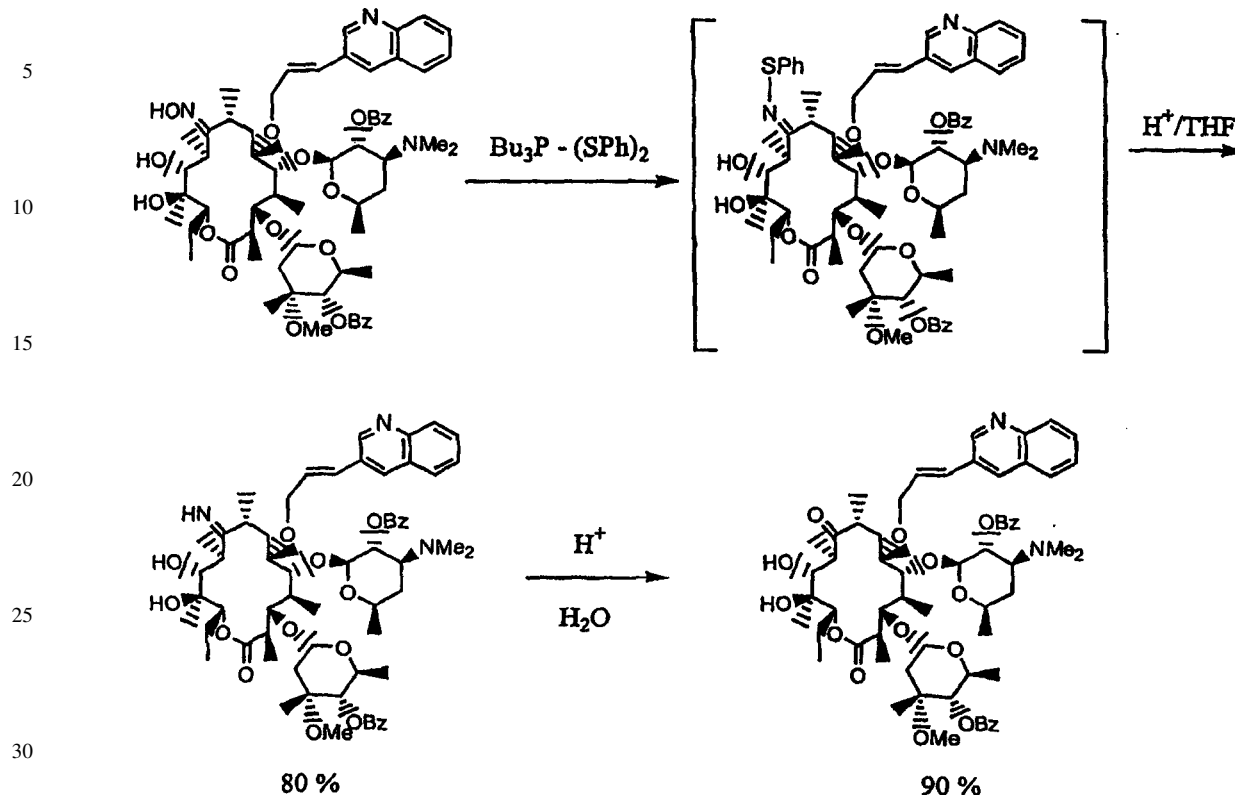
Las abreviaturas que se han utilizado en los esquemas y en los ejemplos que siguen son: THF para tetrahidrofurano; HPLC para cromatografía de líquidos a alta presión; IPA alcohol isopropílico; Bz para bencilo; Me para metilo; conc. para concentrado; dba para dibencilideno acetona; IPAC para acetato de isopropilo; PQC para carbonato de propenilo quinolin t-butilo, DMAP para 4-N,N-dimetilaminopiridina; DPPB para 1,4-bis(difenilfosfina)butano y MTBE para éter metil-terc-butílico.

60

En los esquemas que se muestran a continuación, se presentan aspectos de los métodos de la presente invención. En el esquema 1 se muestra una desoximación de alto rendimiento de un derivado de eritromicina 6-O-alquilado, con arreglo al método de la presente invención.

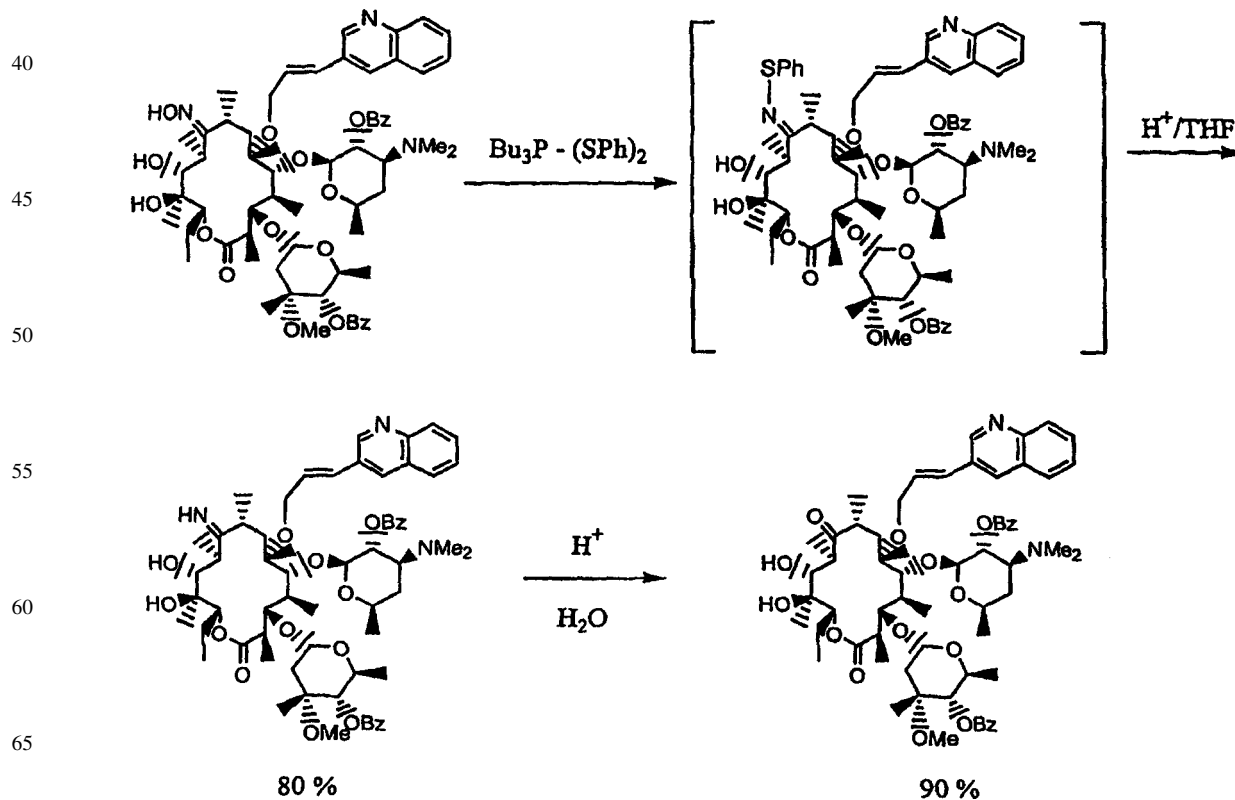
65

Esquema 1



En el esquema 2, que se muestra a continuación, se ilustra la desoximación después de la protección del grupo hidroxilo y la C-6 alquilación, con arreglo al método de la presente invención.

Esquema 2



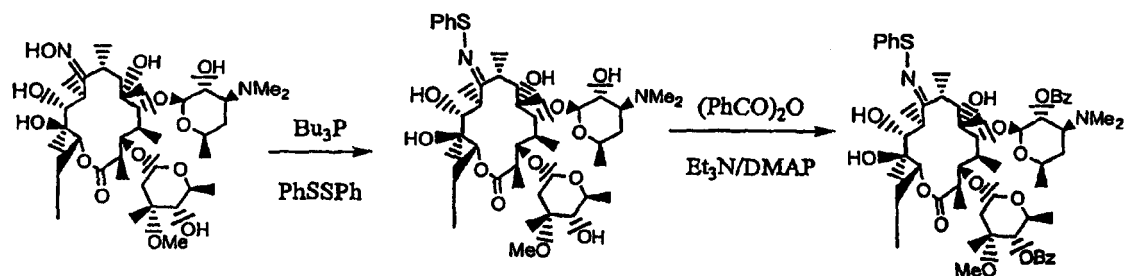
En el esquema 3, que se muestra a continuación, se ilustra el procedimiento del ejemplo 1, una transformación de una oxima en tioimina.

Esquema 3

5

10

15



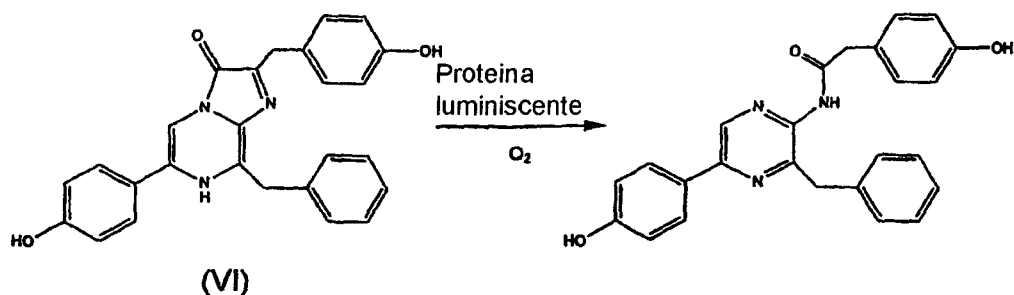
En el esquema 4, que se muestra a continuación, se ilustra el procedimiento del ejemplo 3, una desoximación en una cetona.

20

Esquema 4

25

30



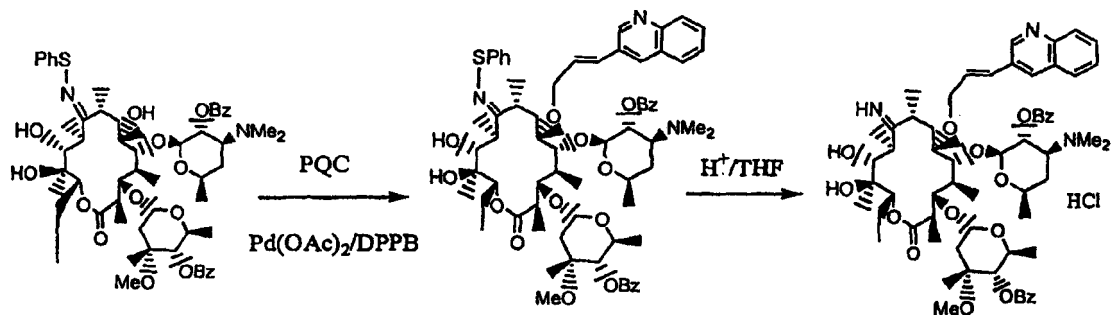
35

En el esquema 5, que se muestra a continuación, se ilustra el procedimiento del ejemplo 5, una transformación de una tioimina en una imina.

40

45

50



En los ejemplos que se dan a continuación, se ofrece una descripción detallada de los métodos representativos de la presente invención. A continuación, se expone una explicación de las diferentes etapas (protección/desprotección de hidroxilo, 6-O-alkilación, hidroximación y formación/hidrólisis de aril tioiminas) que se pueden emplear en los métodos de la presente invención.

55

Protección/desprotección de 2'- y 4'' hidroxilo

Se pueden proteger los grupos 2' y 4'' hidroxilo de los derivados de eritromicina por reacción con un reactivo de protección de hidroxilo adecuado en un disolvente aprótico. Entre los grupos de protección de hidroxilo típicos se incluyen, sin limitarse sólo a ellos, agentes de acetilación, agentes de sililación y anhídridos ácidos, entre otros. Por ejemplo, anhídrido acético, anhídrido benzoico, cloroformiato de bencilo o cloruro de trialquil sililo se encuentran entre los reactivos de protección de hidroxilo adecuados.

60

Entre los ejemplos de disolventes apróticos se incluyen diclorometano, cloroformo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, N-metilpirrolidiona, y dimetilsulfóxido, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametil fosfórica y mezclas de los mismos, o una mezcla de uno de los disolventes mencionados con éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, acetoxinitrilo, acetato de etilo y acetona entre otros.

65

ES 2 306 739 T3

La protección de grupos 2' y 4''-hidroxilo de derivados de eritromicina puede llevarse a cabo de manera secuencial o simultánea, con los mismos reactivos o dos reactivos diferentes. Un grupo particularmente preferible para proteger los grupos hidroxilo es el grupo de protección benzoato. La benzoilación del grupo hidroxilo se realiza típicamente por tratamiento del derivado de eritromicina con un agente de benzoilación, como haluro de benzoílo o anhídrido de benzoílo.

La desprotección de los grupos 2'- y 4'' hidroxilo se lleva a cabo con arreglo a los métodos descritos en la bibliografía, como por ejemplo tal como se describe en detalle en *Protective Groups in Organic Synthesis*, por T. Greene and P. Wuts, publicado por John Wiley & Sons en Nueva York, en 1991. Cuando el grupo protector es un éster como por ejemplo acetato o benzoato, se puede desproteger el compuesto por tratamiento con etanol o metanol. Cuando el grupo que se va a eliminar es un grupo trialkil sililo, se puede desproteger el compuesto por tratamiento con una fuente de fluoruro en tetrahydrofurano o acetonitrilo.

El "grupo protector de hidroxilo", tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo que se puede eliminar fácilmente que, tal como se conoce en la especialidad, protege un grupo hidroxilo frente a una reacción no deseable durante los procedimientos de síntesis, que se puede eliminar selectivamente. El uso de grupos protectores de hidroxilo es muy conocido dentro de la especialidad, y se describe en detalle en *Protective Groups in Organic Synthesis*, por T. Greene and P. Wuts, publicado por John Wiley & Sons en Nueva York en 1991. Entre los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo se incluyen, sin limitarse sólo a ellos metil tiometilo, terc-dimetilsililo y terc-butildifenilsililo entre otros.

El término "hidroxilo protegido" se refiere a un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector hidroxilo, tal como se ha definido, como por ejemplo grupos benzoílo, acetilo, trimetil sililo, trietilsililo o metoximetilo, entre otros.

25 C-6-O-alkilación

La alquilación de un derivado de eritromicina que contiene C-6-hidroxilo puede llevarse a cabo con un agente de alquilación, en un disolvente, en presencia de una base, a una temperatura comprendida entre aproximadamente -15°C y aproximadamente 50°C. Entre los agentes de alquilación se incluyen cloruros, bromuros, yoduros de alquilo o sulfonatos de alquilo. Entre los ejemplos específicos de agentes de alquilación se incluyen bromuro de alilo, bromuro de propargilo, bromuro de bencilo, bromuro de 2-fluoroetilo, bromuro de 4-nitrobencilo, bromuro de 4-clorobencilo, bromuro de 4-metoxibencilo, α -bromo-p-tolunitrilo, bromuro de cinamilo, 4-bromocrotonato de metilo, bromuro de crotilo, 1-bromo-2-penteno, 3-bromo-1-propenil fenil sulfona, 3-bromo-1-trimetilsilil-1-propina, 3-bromo-2-octina, 1-bromo-2-butina, cloruro de 2-picolilo, cloruro de 3-picolilo, cloruro de 4-picolilo, 4-bromometil quinolina, bromoacetoneitrilo, epíclorohidrina, bromofluorometano, bromonitrometano, bromoacetato de metilo, cloruro de metoximetilo, bromoacetamida, 2-bromoacetofenona, 1-bromo-2-butanona, bromo clorometano, bromometil fenil sulfona y 1,3-dibromo-1-propeno entre otros.

Entre los ejemplos de sulfonatos de alquilo se incluyen alil-O-tosilato, sulfonato de 3-fenilpropil-O-trifluorometano y sulfonato de n-butil-O-metano entre otros.

Es suficiente el uso de uno a cuatro equivalentes molares de agente de alquilación en relación con el derivado de eritromicina que se va a alquilar.

Los disolventes apróticos que se han descrito para la protección de hidroxilo también son útiles para la alquilación.

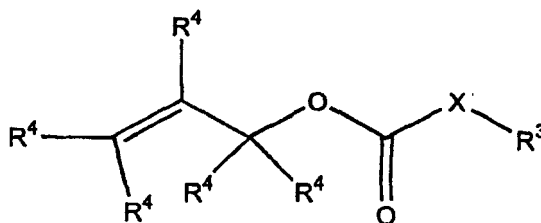
Entre los ejemplos de bases que se pueden utilizar en la alquilación se incluyen hidróxido potásico, hidróxido de cesio, hidróxido de tetra-alkil amonio, hidruro sódico, hidruro potásico, isopropóxido potásico, terc-butóxido potásico e isobutóxido potásico entre otros. La cantidad de base consiste normalmente en uno a cuatro equivalentes en relación con el compuesto que se va a alquilar.

Alternativamente, se puede alquilar el derivado de eritromicina con un agente de alquilación de alqueno en presencia de un catalizador de paladio y un promotor de fosfina. La mayoría de los catalizadores de paladio (0) funcionarán en este proceso. También servirán algunos catalizadores de paladio (II), como acetato de paladio (II), que se convierte en una especie paladio (0) por reacción *in situ* con fosfina. El catalizador de paladio puede seleccionarse, aunque no se limita sólo a ellos, entre acetato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenacetona) dipaladio y (tetradibencilidenacetona) dipaladio, entre otros. La relación del catalizador de paladio a la fosfina oscila generalmente entre aproximadamente 2:1 y 1:8. Entre las fosfinas adecuadas se incluyen, sin limitarse sólo a ellas, trifenil fosfina, bis(difenilfosfina)metano, bis(difenilfosfina)etano, bis(difenilfosfina)propano, 1,4-bis(difenilfosfina) butano, bis(difenilfosfina)pentano y tri(o-tolil)fosfina entre otros.

La reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico, preferiblemente, a una temperatura elevada, preferiblemente por encima de 50°C. Entre los disolventes apróticos se incluyen, sin limitarse sólo a ellos N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metil-2-pirrolidona, triamida hexametilfosfórica, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter metil-t-butílico, heptano, acetonitrilo, acetato de isopropilo y acetato de etilo entre otros. La mayoría de los disolventes preferibles son tetrahydrofurano o tolueno.

ES 2 306 739 T3

Entre los agentes de alquilación de alqueno útiles se incluyen carbonatos y carbamatos de hidrocarburos alílicos, como carbonatos de alilo y alil carbamatos. Los agentes de alquilación de alqueno útiles que se prefieren en la presente invención están representados por la fórmula II que se muestra a continuación:



Fórmula II

en la que X es O o NR⁵, en la que R⁵ es alquilo o arilo, o R³ tomado junto con un R⁴ puede formar un anillo aromático o no aromático;

R⁴, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo, halógeno, arilo o heteroarilo y R³ es alquilo. Entre los agentes de alquilación de alqueno preferibles se incluyen aquellos en los que el grupo R³ es t-butilo, isopropilo o N,N-diisopropilo. Entre los agentes de alquilación de alqueno se incluyen carbonato de alil iso-propilo, carbonato de alil-t-butilo, carbamato de alil N,N-diisopropilo, carbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol t-butilo y carbonato de 1-(3-quinolil)-2-propen-1-ol butilo. Los agentes de alquilación de alqueno se pueden obtener por reacción de un alcohol con una gran variedad de compuestos para incorporar la fracción carbonato o carbamato. Entre los compuestos se incluyen sin limitarse sólo a ellos, cloroformiato de t-butilo, 2-(t-butoxicarbonil-oxiimino)-2-fenilacetoneitrilo, t-butoxicarboniloxi succinimida, dicarbonato de di-t-butilo, 1-(t-butoxicarbonil)imidazol y se lleva a cabo la reacción en presencia de una base orgánica o inorgánica. La temperatura de reacción varía entre aproximadamente -30°C y aproximadamente 30°C.

Hidroximación

Se puede preparar una oxima a partir de un derivado de eritromicina que contiene cetona por reacción de dicho derivado con un agente de hidroximación como por ejemplo hidrocloreuro de hidroxilamina, en presencia de una base, o una hidroxilamina en presencia de un ácido, tal como se describe en la patente EE.UU. N° 5.274.085. Entre los agentes de hidroximación útiles se incluyen hidrocloreuro de hidroxilamina o sales de los mismos; como la sal hidrocloreuro o la sal acetato. Un ejemplo representativo del procedimiento de síntesis es el siguiente. Se combinan una eritromicina, base, isopropanol, hidroxilamina acuosa al 50% (de 5 a 10 equivalentes) y ácido acético (para ajustar el pH a menos de 7). Se calienta la mezcla con agitación a 50°C hasta que se completa la reacción, a las 20 horas. A continuación, se enfría la mezcla por debajo de 40°C, se ajusta el pH por encima de 9 con hidróxido sódico acuoso y después se extrae el producto en acetato de isopropilo, se concentra, se filtra y se seca.

Aril tioiminas: Formación e hidrólisis

Se pueden obtener aril tioiminas de derivados de eritromicina C-9 oxima por reacción de una oxima con una trialquilfosfina y un disulfuro de diarilo en un disolvente orgánico, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 30°C. Se puede llevar a cabo la reacción durante un período comprendido entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 48 horas. Preferiblemente, se lleva a cabo la reacción a entre 10°C y 20°C, durante 2-4 horas. Entre los disolventes orgánicos preferibles en la presente invención se incluyen tetrahidrofurano, tolueno, piridina, acetato de etilo y N,N-dimetilformamida. Entre las trialquil fosfina se incluyen trietilfosfina, tributilfosfina, trioctilfosfina y triciclohexilfosfina, entre otros. Entre los disulfuros de arilo preferibles en la presente invención se incluyen disulfuro de fenilo y entre las triaquil fosfinas preferibles en la presente invención se incluye fosfina de tributilo. La relación de oxima:fosfina:sulfuro puede ser 1:1-2:1,5-3. Preferiblemente, la relación de oxima:fosfina: sulfuro es 1:1,1:2.

Un procedimiento representativo para la hidrólisis de una ariltioimina para obtener una imina es el siguiente. Se puede disolver la imina en THF, y añadirse un ácido, como por ejemplo, ácido clorhídrico concentrado en una cantidad suficiente para ajustar el pH a 2-3. Se puede aislar la imina como una sal hidrocloreuro correspondiente por filtración y por extracción en agua. Se puede obtener la base libre por ajuste del pH en carbonato sódico acuoso y re-extracción en un disolvente orgánico como acetato de etilo o IPAC.

El procedimiento para la hidrólisis de una aril tioimina con una cetona es por hidrólisis de la aril tioimina en una imina, y posteriormente, la hidrólisis de la imina en una cetona, tal como se ilustra en el ejemplo 2, que se expone más adelante. Alternativamente, se pueden llevar a cabo las dos etapas en un procedimiento en un sólo recipiente, sin aislamiento de imina.

Los métodos, en general

Tal como se ha expuesto en detalle aquí, es posible llevar a cabo las reacciones de los métodos de la presente invención en un solo recipiente, si bien, se podrá apreciar que el método descrito puede realizarse en varios recipientes. Un proceso en “un solo recipiente” es un proceso que se puede realizar en un solo recipiente de reacción. Las personas especializadas en este campo podrán apreciar que los procesos en un solo recipiente proporcionan determinadas ventajas con respecto a los procesos en varios recipientes. Por ejemplo, los procesos en un solo recipiente requieren menos manejo y/o transferencia de los componentes, de manera que se reduce el riesgo de accidente o error. Asimismo, los procesos en un solo recipiente tienden a ser menos caros que los procesos en varios recipientes, como resultado de la reducción en el manejo o la transferencia de los ingredientes de reacción.

Las reacciones de los métodos de la presente invención pueden tener lugar dentro de un amplio intervalo de temperaturas, como por ejemplo a entre 0°C y 150°C, más preferiblemente entre 20°C y 100°C. La temperatura seleccionada puede depender de varios factores. Por ejemplo, puede ser preferiblemente el calentamiento cuando la reacción se lleva a cabo a un valor de pH dentro del intervalo de 4 a 10; por otra parte, la reacción transcurrirá satisfactoriamente por lo general a la temperatura ambiente, a un pH de 10 o por encima de él.

El tiempo necesario para las reacciones de los métodos de la presente invención puede variar bastante, dependiendo de muchos factores, sobre todo, según la naturaleza de los sustratos, la temperatura de reacción y el pH y naturaleza del tampón y otros medios utilizados, especialmente, la temperatura y el pH. No obstante, dentro de los intervalos preferibles antes indicados, normalmente, será suficiente un período comprendido entre 5 minutos y 50 horas.

Una vez completadas las reacciones y los métodos de la presente invención, se puede recuperar el compuesto deseado desde la mezcla de reacción a través de medios convencionales, como por ejemplo, cualquiera de las siguientes etapas, o una combinación apropiada de las mismas: el ajuste del pH de la mezcla de reacción; concentración de la mezcla de reacción, v.g., por eliminación por evaporación del disolvente a presión reducida; separación, v.g. filtración del residuo de reacción; o, si no se produce precipitado cristalino de este modo, extracción de la mezcla con un disolvente no miscible en agua y a continuación, la evaporación del disolvente desde el extracto. Si se desea, se puede purificar también el producto resultante a través de técnicas convencionales, como por ejemplo recristalización o las diversas técnicas de cromatografía como cromatografía de columna o cromatografía de capa fina preparativa.

Se contempla que puedan estar presentes otros ingredientes, como disolventes, catalizadores, diluyentes y otros materiales, en la mezcla de reacción, si se desea, siempre y cuando los materiales extraños que se añadan no cambien materialmente la naturaleza de la reacción antes descrita, sino que se añadan para favorecer la reacción, suprimir reacciones secundarias o mejorar la etapa de purificación de la síntesis.

Entre los compuestos que se pueden preparar a través de los métodos de la presente invención se incluyen compuestos que poseen actividad inmunosupresora, anti-microbiana, antifúngica, antiviral, anti-inflamatoria y anti-proliferativa, y que poseen capacidad para invertir la resistencia a fármaco quimioterapéutico.

Los compuestos sintetizados a través de los métodos de la presente invención podrían encontrar utilidad también en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes tipo I, uveítis, encefalomiелitis alérgica, glomerulonefritis y similares.

Otros usos incluyen el tratamiento y profilaxis de enfermedades de la piel inflamatorias e hiperproliferativas y manifestaciones cutáneas de enfermedades inmunológicamente mediadas, como psoriasis, dermatitis atópica y Epi-dermolisis bulosa.

Otros casos en los que sería útil el compuesto de la invención incluyen diversas enfermedades oculares (autoinmunes y de otro tipo) como penfigo ocular, escleritis y oftalmopatía de Graves, etc.

Ejemplo 1

Se sintetizó 2',4''-dibenzoato de 9-feniltioiminoeritromicina con arreglo al siguiente procedimiento.

En primer lugar, se sintetizó 9-feniltioiminoeritromicina del siguiente modo. Se añadió gota a gota tributilfosfina (5 mL, 20 mmoles) a una solución de eritromicina 9-oxima (7,5 g, 10 mmoles, obtenida por oximación de eritromicina A con arreglo al procedimiento descrito en la patente EE.UU. N° 5.274.085) y disulfuro de difenilo (4,4 g, 20 mmoles) en tetrahidrofurano (30 mL) a 5-8°C, bajo una atmósfera de nitrógeno. Al cabo de 30 minutos, se apagó la mezcla por vertido en una solución acuosa al 5% de carbonato sódico (150 mL). Se eliminó por filtración el precipitado. A continuación, disolvió la torta de filtro en una mezcla de acetato de isopropilo (50 mL) y diclorometano (50 mL) y se secó con sulfato de magnesio. Se eliminó por filtración el agente de secado y se concentró la solución al vacío. Se disolvió el residuo en acetato de isopropilo (7 ml) y se hizo precipitar el producto por adición de heptanos (70 ml). La filtración y secado dieron 4,43 g de fenil tioimino eritromicina (que correspondió a 52% de rendimiento).

A continuación, se preparó 2', 4''-dibenzoato de 9-feniltioiminoeritromicina del siguiente modo. Se mezclaron 9-feniltioiminoeritromicina (1,25 g, 1,5 mmoles), anhídrido benzoico (1,0 g, 4,4 mmoles), trietilamina (0,5 mL, 3,6 mmoles) y dimetilaminopiridina (0,18 g, 1,5 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) durante aproximadamente 15 horas a

ES 2 306 739 T3

temperatura ambiente. Se apagó la mezcla con agua, 0,2 ml. Al cabo de 0,5 horas, se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL). Se separó la capa orgánica y se lavó con carbonato sódico acuoso al 10% (10 mL). A continuación, se concentró la capa orgánica al vacío y se recogió con acetonitrilo (5 mL). La recristalización en acetonitrilo y el secado dieron 1,1 g del dibenzoato deseado (que correspondió a 71% de rendimiento). Se pueden llevar a cabo estas reacciones sin aislamiento del producto intermedio feniltioimino eritromicina.

Ejemplo 2

Se sintetizó 2',4'',9-tribenzoato 9-oxima de eritromicina A del siguiente modo.

Se introdujo oxima de eritromicina A sólida (2,006 kg, 2,677 moles) en un recipiente de fondo redondo de 50 mL (equipado con una pala de agitación, termopar y entrada de nitrógeno) y se disolvió en acetato de isopropilo (IPAC, 15,5 g). Se concentró el IPAC al mismo tiempo que se añadía periódicamente tetrahidrofurano (THF, 45,6 kg) hasta un volumen final de 22 L (K.F. = 5,3% en moles). Se añadieron dimetilaminopiridina (DMAP, 0,3282 kg, 2,67 moles), trietilamina (1,198 kg, 11,84 moles) y anhídrido benzoico (2,547 kg, 11,269 moles) en una porción a un matraz y se agitó a 25°C durante 40 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a 0-5°C y se añadió N,N-dimetiletildiamina (0,427 kg, 1,5 equivalentes frente a B₂O ensayado) a una velocidad adecuada para mantener una temperatura interna de < 10°C (típicamente 40 minutos). Una vez completada la adición, se agitó la mezcla durante aproximadamente 1 hora a +5°C hasta que no quedó anhídrido benzoico. Se transfirió la mezcla de reacción a un recipiente de 100-L y se diluyó con éter metil-t-butílico (MTBE, 20 L). Se lavó la capa orgánica con solución de KH₂PO₄ al 5% (2 x 20 kg). Se lavó la capa orgánica con solución de NaHCO₃ al 7% (20 kg) y solución de NaCl al 27% (10 kg). Se concentró la capa orgánica al vacío para eliminar THF, al mismo tiempo que se cargaba periódicamente IPA (16 L) hasta un volumen final de 12 L (la RMN no mostró que estuviera presente THF). Se templó la suspensión espesa a 45°C con una buena agitación y se siguió agitando 1,5 horas. Se enfrió la suspensión espesa a -5°C y se agitó durante 1,5 horas. Se filtró el producto y se lavó con IPA (3 x 1 L enfriado previamente a -10°C). Se transfirió el tribenzoato a bandejas y se secó a 50°C al vacío con un lecho de nitrógeno al vacío. El rendimiento fue 2,323 kg (82%).

A continuación, se alquiló el oximetilbenzoato de eritromicina A con carbonato de 3-(3-quinolil)-2-propenil-1-ol t-butilo del siguiente modo.

Se cargó tribenzoato de eritromicina A oxima sólida (1000,1 g, 0,942 moles) en un matraz con evaporador rotatorio de 10 L y se disolvió en THF (4,066 kg). Se evaporó THF al vacío, dejando un aceite espumoso. Se redisolvió la espuma en THF (3,427 kg) y se volvió a evaporar. Se disolvió el material resultante en THF (3,500 kg) y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 12 L, equipado con un condensador de reflujo, tubo de entrada de nitrógeno, atmósfera de calentamiento y un aparato de agitación mecánica. Se desoxigenó el recipiente. Se añadió, carbonato de t-butilo de 3-(3-quinolil)-2-propenil-1-ol sólido (308,9 g, 1,08 moles, 1,15 equivalentes) en una porción seguido de la adición de Pd₂(dba)₃ (8,61 g, 0,0094 moles, 0,01 equiv.) y dppb (8,02 g, 0,018 moles, 0,02 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo (65°C) durante aproximadamente 30 minutos hasta que se consumió el material de partida.

Se enfrió la mezcla de reacción a 15°C. Se añadió alcohol isopropílico (4,0 L), seguido inmediatamente por NaOH 2N (234 mL, 0,234 moles, 0,5 equivalentes). Se añadió solución de hidróxido sódico adicional, según fue necesario para llegar a completar la hidrólisis. Se vertió la mezcla de reacción en MTBE (12 L) y NaHCO₃ acuoso al 7% (8 l) y se agitó durante 4 minutos. Con la resolución de capa, se formó una interfaz negra. Se separaron las capas y se separó esta interfaz con la capa acuosa. Se lavó la fase orgánica con NaCl acuoso al 23% (8 L) y se separaron las capas, eliminando de nuevo la interfaz negra con la capa acuosa. Se separaron los disolventes en el evaporador rotatorio, con el baño de calentamiento a 45°C. Se disolvió la espuma resultante en THF (4 L) y se concentró por evaporación rotatoria. Se repitió el procedimiento, dejando el producto deseado como una espuma deshidratada que pesaba 1262,1 gramos.

Ejemplo 3

Se preparó 2',4''-dibenzoato de 6-O-propenilquinolinileritromicina con arreglo al siguiente procedimiento de síntesis.

En primer lugar, se preparó 2',4''-dibenzoato de 9-imino-6-O-propenilquinolinileritromicina del siguiente modo. Se añadió tributilfosfina (31 mL, 120 mmoles), gota a gota a una solución de 2',4''-dibenzoato de 6-O-propenil quinolinil eritromicina (40 g, 36 mmoles, sintetizado con arreglo al procedimiento del ejemplo 2) y disulfuro de difenilo (16 g, 73 mmoles) en tetrahidrofurano (240 mL) bajo una atmósfera de argón. Al cabo de 15 horas, se enfrió la mezcla por adición gota a gota de HCl concentrado (3,5 mL). Al cabo de 2 horas, se eliminó por filtración el precipitado. Se lavó la torta de filtro con MTBE (100 mL) y se secó para dar 33 g de imina como sal hidrocioruro (que correspondió al 80% del rendimiento).

A continuación, se preparó 2',4''-dibenzoato de 6-O-propenilquinolinil eritromicina del siguiente modo. Se mezclaron 2',4''-dibenzoato de 9-imino-6-O-propenil quinolinil eritromicina (2 g, 1,8 mmoles), ácido tratárico (0,5 g, 3,3 mmoles), tetrahidrofurano (8 mL) y agua (8 mL) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla a 60-65°C hasta que no quedó más de un 2% de material de partida según HPLC. Se ajustó el pH de la mezcla a 7-8 por adición de hidróxido sódico acuoso (4N). Se separó la capa acuosa, se concentró la capa orgánica al vacío, se recogió con IPA y se formó

ES 2 306 739 T3

una suspensión espesa en IPA (8 ml). La filtración y secado dieron 1,82 g de cetona (que correspondió a 91% de rendimiento). Estas reacciones se pueden realizar también en un solo recipiente, sin aislamiento de imina, para dar 75-80% de rendimiento de cetona.

5

Ejemplo 4

Se preparó carbonato de t-butilo de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol del siguiente modo. Se añadió a un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 500 mL, equipado con un mecanismo de agitación superior 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (13,03 g, 70,43 mmoles) como una mezcla de isómeros cis- y trans- (81% cis y 19% trans), dicarbonato de di-t-butilo (16,91 g, 77,48 mmoles, 1,11 equivalentes), hidrogensulfato amónico de tetra n-butilo (742 mg, 2,17 mmoles) y cloruro de metileno (135 mL). Se enfrió la mezcla en agitación a entre 0 y 5°C, tiempo durante el cual, se añadió hidróxido sódico acuoso al 25% (33,3 mL) durante 45 minutos, de manera que la temperatura interna no se elevara por encima de 20°C. Una vez completada la reacción (1 a 4 horas), se diluyó la mezcla de reacción con cloruro de metileno (50 mL) y se lavó con agua (2 x 125 mL). Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar carbonato de t-butilo de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol: 18,35 g (91,4%) como un aceite. Posteriormente, se puede purificar este material sobre gel de sílice para proporcionar el carbonato purificado como un aceite incoloro que retiene su relación original de isómeros cis y trans: 17,50 g 87,2%.

20

Ejemplo 5

Se sintetizó 2',4''-dibenzoato de 9-imino-6-O-propenilquinolinil eritromicina con arreglo al siguiente procedimiento.

25

En primer lugar, se preparó 2',4''-dibenzoato de 9-feniltioimino-6-O-propenilquinolinil eritromicina del siguiente modo. Se disolvieron carbonato de t-butilo de propenil quinolina (PQC, 0,5 g, 1,75 mmoles, sintetizado con arreglo al procedimiento del ejemplo 4), 2',4''-dibenzoato de 9-feniltio imino eritromicina (1,05 g, 1 mmoles, obtenido según el procedimiento del ejemplo 1), acetato de paladio (5 mg) y bis(difenilfosfina)butano (16 mg) en tetrahidrofurano (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla a reflujo. Al cabo de 3 horas, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de FILTROL (0,2 g). Se evaporó el disolvente, se recogió el residuo con acetato de isopropilo (5 mL) y se formó una suspensión espesa en acetato de isopropilo-heptanos (1:4, 5 mL). A continuación, se eliminaron por filtración los sólidos y se secaron para dar 0,9 g del producto (que correspondió a un rendimiento de 75%).

35

A continuación, se preparó hidrocloreto de 2',4''-dibenzoato de 9-iminio-6-O-propenilquinolinileritromicina del siguiente modo. Se añadió ácido clorhídrico gota a gota a una solución de 2',4''-dibenzoato de 9-feniltioimino-6-O-propenil quinolinileritromicina (0,9 g, 0,7 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) a temperatura ambiente hasta que se consumió el material de partida. Se diluyó la mezcla resultante con MTBE (5 mL) y se filtró. Se lavó la torta de filtro con acetonitrilo (2 ml) y se secó para dar 0,74 g del producto (que correspondió a 88% de rendimiento).

40

45

50

55

60

65

ES 2 306 739 T3

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un derivado 6-O-alquilo de un derivado que contiene una C-9 cetona, que contiene C-6 hidroxilo, que contiene 2'-hidroxilo, 4''-hidroxilo, que comprende las etapas de:

reacción de la C-9 cetona del derivado que contiene una C-9 cetona, que contiene C-6 hidroxilo, que contienen 2'-hidroxilo, que contiene 4''-hidroxilo con un agente de hidroximación para formar una C-9 oxima;

formación de derivado de dicha C-9 oxima con una trialquil fosfina y un aril disulfuro para formar una C-9 aril tiomina;

protección de dicho 2'-hidroxilo y dicho 4''-hidroxilo de dicha C-9 aril tiomina con al menos un agente protector de hidroxilo para formar una C-9-aril tiomina protegida con 2'-hidroxilo y 4''-hidroxilo.

alquilación de dicho C-6-hidroxilo de dicha C-9 aril tiomina 2'- y 4'' hidroxilo protegida con un agente alquilante para formar una C-9-aril tiomina 2'- y 4''-hidroxilo protegida C-6-O-alquilada;

desoximación de dicha C-9 aril tiomina 2'- y 4'' hidroxilo protegida C-6-O alquilada en una solución ácida acuosa para formar un derivado C-9 ceto-eritromicina 2'- y 4''-hidroxilo protegido C-6-O-alquilado y a continuación aislamiento del producto deseado.

2. El método de la reivindicación 1, en el que dicha trialquil fosfina es tributil fosfina.

3. El método de la reivindicación, en el que dicho disulfuro de arilo es disulfuro de difenilo.

4. El método de la reivindicación 1, en el que al menos un agente de protección de hidroxilo es anhídrido benzoico.

5. El método de la reivindicación 1, en el que el agente de alquilación es un agente de alquilación de alquenilo.

6. El método de la reivindicación 5, en el que dicho agente de alquilación de alquenilo es carbonato de t-butilo de propenil quinolina y un catalizador de paladio.

7. El método de la reivindicación 1, que comprende además la desprotección de dicho derivado de C-9 ceto eritromicina C-6-O alquilado 2',4''-hidroxilo protegido para formar un derivado de C-9-ceto-eritromicina C-6-O-alquilado 2' y 4''-hidroxilo protegido.

8. El método de la reivindicación 1, en el que el derivado C-9 ceto-eritromicina C-6-O-alquilado 2' y 4''-protegido es 2',4''-dibenzoato de 6-O-propenilquinolinil eritromicina.

9. Un método para preparar un 2',4''-dibenzoato de 6-O-propenil quinolinil eritromicina que comprende las etapas de:

reacción de C-9 de eritromicina A con hidroxilamina para formar una eritromicina oxima;

formación de derivado de dicha oxima con tributil fosfina y disulfuro de fenilo para formar 9-feniltioimino eritromicina;

protección de 2'-hidroxilo y 4''-hidroxilo y 0-feniltioimino eritromicina con anhídrido benzoico para formar 2', 4'' dibenzoato de 9-feniltioimino eritromicina;

alquilación del C-6 hidroxilo de 2', 4''-dibenzoato de 9-feniltioimino eritromicina con carbonato de propenil quinolin t-butilo y un catalizador de paladio para formar 2',4'' dibenzoato de 6-O-propenilquinolina-9-feniltioimino eritromicina;

conversión de 2',4''-dibenzoato de 6-O-propenilquinolinil-9-feniltioimino eritromicina en HCl acuoso en 2',4''-dibenzoato de 6-O-propenilquinolinil eritromicina y a continuación;

aislamiento del producto deseado.