



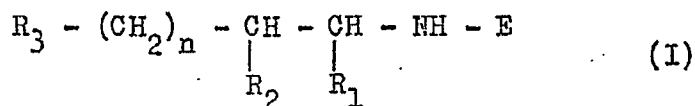
ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	446.496	10	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	30.3.76		

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
P 25 15 078.1	7.4.75	Rep. Fed. Al.
P 26 06 663.7	19.2.76	"
P 26 06 662.6	19.2.76	"
64 FECHA DE PUBLICIDAD	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL	66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07H/A61K	
67 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 9-ALCOHILAMINO-ERITROMICINAS"		
68 SOLICITANTE (S)		
Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Biberach an der Riss, República Federal Alemana		
69 INVENTOR (ES)		
Dr. Bernd Wetzel, Dr. Eberhard Weitun, Dr. Roland Maier, Dr. Wolfgang Reuter, Dr. Hanns Goeth y Dr. Uwe Lechner		
70 TITULAR (ES)		
71 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 62.568)

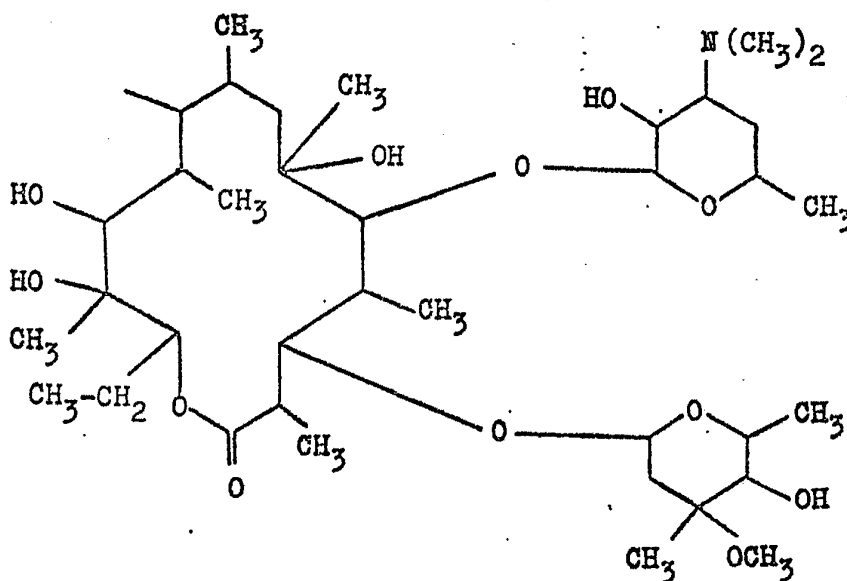
1 El invento concierne a un procedimiento para la  
preparación de nuevas 9-alcoholamino-eritromicinas de la  
fórmula general I,



así como de sus sales por adición de ácido farmacológicamen  
te compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

En la fórmula general I anterior:

10 E significa el grupo eritromicilo



25  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de  
cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono, un  
grupo alcohalcoholo con 1 a 3 átomos de carbono en el ra-  
dical alcoholeno y 1 a 5 átomos de carbono en el radical  
alcoxi, el grupo fenilo, el grupo bencilo;

30  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno, el grupo hidroxilo, un  
grupo alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 3 áto-

1 mos de carbono, el grupo fenilo;  
R<sub>3</sub> puede ser un grupo hidroxilo si n = 0, o significa un  
grupo aciloxi alifático con 1 a 5 átomos de carbono, el  
5 grupo benzoiloxi, un grupo alcoxi de cadena recta o rami-  
ficada con 1 a 5 átomos de carbono, el grupo amino libre,  
un grupo monoalcoholamino con 1 a 5 átomos de carbono, un  
grupo dialcoholamino en total con 2 a 8 átomos de carbono,  
un grupo hidroxialcoholamino de cadena recta o ramificada  
con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo di-(hidroxialcohol)-  
10 -amino de cadena recta o ramificada en total con 2 a 8  
átomos de carbono, un grupo fenilalcoholamino con 1 ó 2  
átomos de carbono en el radical alcoholeno, el grupo fenil-  
amino, que eventualmente puede estar sustituido en el ra-  
dical fenilo con uno o varios átomos de halógeno, con uno  
15 o varios grupos alcoholo o alcoxi con 1 a 3 átomos de car-  
bono o con grupos hidroxilo, un grupo acilamino alifático  
con 1 a 5 átomos de carbono sustituido eventualmente con  
el grupo fenilo, el grupo benzoilamino, cuyo radical feni-  
lo puede estar sustituido eventualmente con el grupo meto-  
20 xi, un átomo de halógeno o un radical carboxi, el grupo  
para-tolilsulfonamino o un grupo hidrazino disustituido en  
N' con radicales alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, pu-  
diendo formar los radicales alcoholo juntamente con el áto-  
mo de nitrógeno situado entre medias también un anillo heta-  
25 rocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros, que eventualmente  
puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o de azu-  
fre o por otro átomo de nitrógeno y eventualmente puede  
estar sustituido en este otro átomo de nitrógeno con un  
radical alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono;  
30 R<sub>3</sub> puede significar además un grupo alcoxi alcoholamino,

1 dialcoholaminoalcoholamino o carbalcoxialcoholamino con 1  
a 3 átomos de carbono en el radical alcoholilo y 1 a 4 átomos  
de carbono en el radical alcoholeno, un grupo tiazolilamino  
o piridilamino, y

5 n significa los números 0 ó 1.

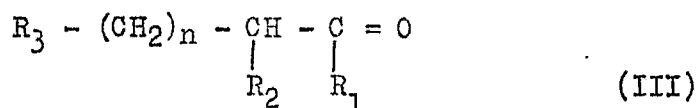
Todos los compuestos de la fórmula general I y  
sus sales son farmacológicamente valiosos; especialmente  
tienen un efecto antibacteriano intenso.

10 Los compuestos de la fórmula general I pueden ser  
preparados del siguiente modo:

Por condensación reductiva de eritromicilamina  
de la fórmula II,

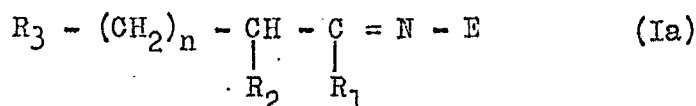


15 en la que E significa el grupo eritromicilo arriba repre-  
sentado, con un aldehído o una cetona de la fórmula gene-  
ral III,



20 en la que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $n$  son como arriba se han definido.  
Caso de que  $\text{R}_3$  posea el significado de un grupo amino li-  
bre o monosustituído, estos grupos deben ser protegidos con  
un grupo protector fácilmente separable, tal como por ejem-  
plo con el grupo tritilo, carbobenzoxi o 2-nitrofenilsulfe-  
25 nilo. Durante la reacción, estos grupos protectores son  
separados de nuevo.

Una azometina formada de modo intermedio en tal  
caso, de la fórmula general Ia,



30

1 puede ser primeramente aislada y a continuación reducida,  
pero la reducción se puede efectuar también "in situ" sin  
aislamiento.

5 La reacción se efectúa preferiblemente en un di-  
solvente orgánico polar tal como por ejemplo metanol, eta-  
nol, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o cloruro  
de metileno, a temperaturas entre -25°C y +100°C. En prin-  
cipio, la condensación puede llevarse a cabo también sin  
disolvente.

10 Como agente reductor pueden utilizarse o bien  
hidrógeno en presencia de metales finamente divididos, por  
ejemplo de paladio, platino o níquel Raney, a presiones  
entre 1 y 150 atmósferas, o hidruros metálicos, por ejem-  
plo borohidruro de litio, borohidruro de sodio, cianoboro-  
15 hidruro de litio o alcoxialuminiohidruros de metales al-  
calinos.

Los compuestos de la fórmula general I pueden  
ser transformados eventualmente de modo posterior en sus  
sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles  
20 con ácidos orgánicos o inorgánicos. En calidad de ácidos  
entran en consideración por ejemplo ácido clorhídrico,  
ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido  
cítrico, ácido laurilsulfónico, ácido málico, etc.

La eritromicilamina de la fórmula II, que sirve  
25 como material de partida, puede ser preparada por hidroge-  
nación catalítica de eritromicina-oxima (véase E. H. Massey  
y otros, J. Med. Chem. 17, 105 - 107 [1974]).

Las sustancias de partida de la fórmula general  
III son conocidas de la bibliografía o pueden sintetizarse  
30 en analogía con métodos conocidos.

1 Los compuestos de la fórmula general I poseen va-  
lidas propiedades farmacológicas; especialmente son acti-  
vos contra bacterias gram-positivas y gram-negativas.

5 Las investigaciones en cuanto a la actividad an-  
tibacteriana se llevaron a cabo de acuerdo con el ensayo  
de difusión a través de agar y de acuerdo con el ensayo de  
dilución en serie, ayudándose de la metodología descrita  
en "Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen  
Laboratoriumspraxis", Springer-Verlag, 1957, páginas 53 a  
10 76 y 87 a 109.

Son especialmente bien activos como antibacteria-  
nos incluso en concentraciones de 0,3 a 5,0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  contra  
Staphylococcus aureus SG 511 y Streptococcus aronson, y  
en concentraciones de 10 a 40  $\mu\text{g}/\text{ml}$  contra Escherichia co-  
15 li, por ejemplo, las siguientes sustancias:

N-(3-etilaminopropil)-eritromicilamina,

N-(3-bencilaminopropil)-eritromicilamina,

N-(3-[2-hidroxiopropilamino]-propil)-eritromicilamina,

N-(3-{-bis-[2-hidroxiopropilamino]-}-propil)-eritromi-  
20 cilamina,

N-(3-formilaminopropil)-eritromicilamina,

N-(2-hidroxietil)-eritromicilamina,

N-[3-(para-cloro)-bencilaminopropil]-eritromicilamina,

N-[3-(para-metoxi)-bencilaminopropil]-eritromicilamina,

25 N-(2-aminoetil)-eritromicilamina,

N-(1-metil-2-metoxi-etil)-eritromicilamina,

N-(2-tosilaminoetil)-eritromicilamina,

N-(1-metoximetil-2-metoxi-etil)-eritromicilamina,

N-[2-(morfolinilamino)-etil]-eritromicilamina,

30 N-[2-(2'-etoxiethylamino)-etil]-eritromicilamina,

- 1 N-[2-(carbometoximetilamino)-etil]-eritromicilamina,  
 N-[2-(piridil-2-amino)-etil]-eritromicilamina,  
 N-[2-(tiazolil-2-amino)-etil]-eritromicilamina.

5 La toxicidad aguda, determinada en ratones, se encuentra en todos los compuestos precedentemente mencionados en el caso de administración por vía oral y subcutánea con valores de  $DL_{50}$  superiores a 1 g/kg.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle:

10 Ejemplo 1

N-(1-metil-2-metoxi)-etil-eritromicilamina

15 A una solución de 1,46 g de eritromicilamina (0,002 moles) en 50 ml de metanol se añaden 450 mg de metoxiacetona. Tras 2 horas de agitación a la temperatura ambiente, los componentes han reaccionado totalmente. Se enfría a 0°C y se agrega en porciones borohidruro de sodio en exceso. La solución es agitada durante 2 horas. A continuación se concentra por evaporación hasta sequedad, se recoge con agua y se extrae tres veces con cloruro de metileno. Los extractos secados son liberados del disolvente y el producto sólido remanente es recristalizado en etanol acuoso.

Rendimiento: 0,77 g (46% de la teoría). Punto de fusión: > 145°C (con descomposición)

25 Calculado: C 61,01 H 9,76 N 3,47  
 Encontrado: 61,33 9,50 3,26

Ejemplo 2

N-(2-hidroxi-propil)-eritromicilamina.

30 Una mezcla de 2,2 g de eritromicilamina (0,003 moles) y 450 mg de 2-hidroxi-propionaldehído (0,006 moles)

1 en metanol es mezclada, enfriando con hielo, inmediatamente  
te después de haber mezclado con 1 g de boranato de sodio.  
Se deja reaccionar a 0°C durante 2 horas y se somete a tra-  
tamiento igual que en el Ejemplo precedente. Por cromato-  
5 grafía en columna (óxido de aluminio básico, cloruro de  
metileno/metanol = 13 + 1) se obtiene el producto deseado  
en forma cristalina.

Rendimiento: 450 mg (20% de la teoría).

$C_{40}H_{76}N_2O_{13}$  (793,06) Espectro de masas  $M^+ = 792$ .

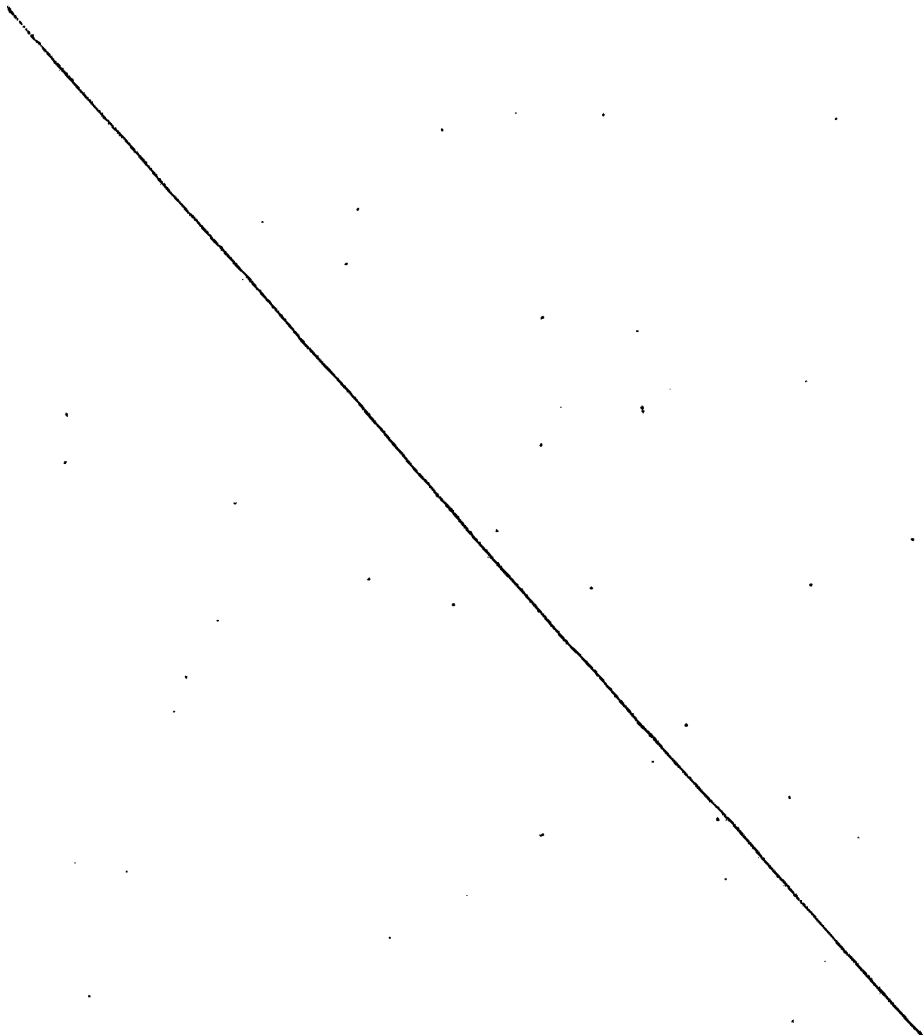
10 Análogamente se sintetizaron:

- a) N-(1-fenil-2-hidroxi 7-etil)-eritromicilamina  
a partir de eritromicilamina y oxiacetofenona.  
Punto de fusión: 127-130°C.
- b) N-(1-metil-2-fenil-2-hidroxi 7-etil)-eritromicilamina  
15 a partir de eritromicilamina y 1-hidroxi-1-fenil-2-pro-  
pano. Punto de fusión: 144-146°C.
- c) N-(1-bencil-2-hidroxi 7-etil)-eritromicilamina  
a partir de eritromicilamina y 1-fenil-2-hidroxi-2-pro-  
panona. Punto de fusión: 132-138°C.
- 20 d) N-(2,3-dihidroxi-propil)-eritromicilamina  
a partir de eritromicilamina y gliceraldehido.  
Punto de fusión: 151-153°C.
- e) N-(1-metil-2-dietilamino 7-etil)-eritromicilamina  
a partir de eritromicilamina y dietilaminoacetona.  
25 Descomposición a partir de 122°C.
- f) N-(1-metoximetil-2-metoxi 7-etil)-eritromicilamina  
a partir de eritromicilamina y 1,3-dimetoxiacetona.  
Punto de fusión: 111°C.
- g) N-(1-etoximetil-2-etoxi 7-etil)-eritromicilamina  
30 a partir de eritromicilamina y 1,3-dietoxi-acetona.

1 Punto de fusión: 129-130°C.

h) N-(1-fenil-2-metoxi 7-etil)-eritromicilamina  
a partir de eritromicilamina y metoxiacetofenona. Des-  
composición a partir de 150°C.

5 Los compuestos de la fórmula general I pueden ser  
incorporados de manera en sí conocida en las formas de pre-  
parados farmacéuticos usuales, por ejemplo en soluciones,  
supositorios, tabletas, etc. La dosis individual para adul-  
tos, en en el caso de administración por vía oral, es de  
10 50 a 500 mg, y la dosis individual preferida es de 100 a  
250 mg, la dosis diaria es de 0,5 a 4 g, y la dosis diaria  
preferida es de 1 a 2 g.



REIVINDICACIONES

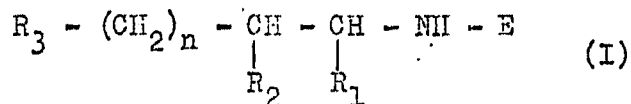
1

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

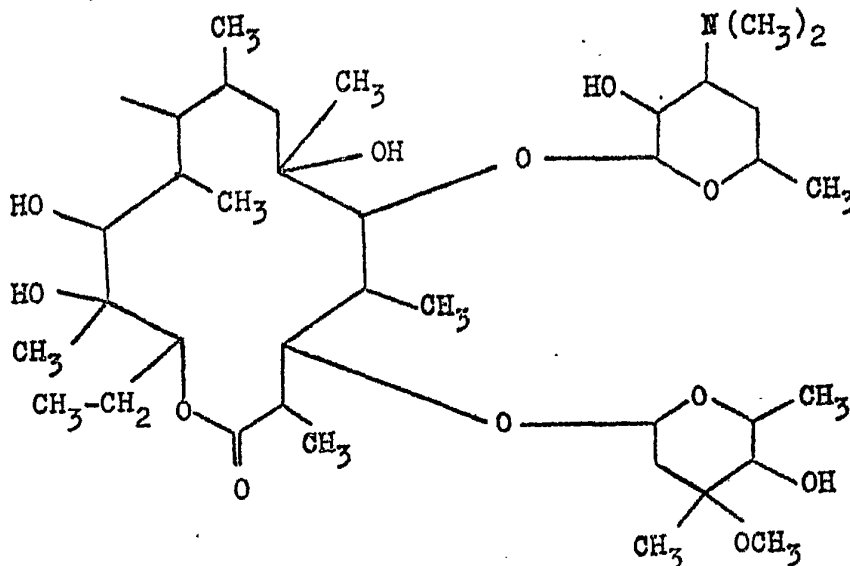
10

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas 9-alcoholamino-eritromicinas de la fórmula general I,



en la que E significa el grupo eritromicilo

15



20

25

*SH*  
 $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxialcoholo con 1 a 3 átomos de carbono en el radical alcohileno y 1 a 5 átomos de carbono en el radical alcoxi, el grupo fenilo, el grupo bencilo;  $R_2$  significa un átomo de

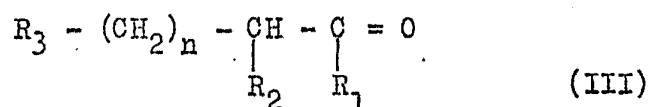
30

1 hidrógeno, el grupo hidroxilo, un grupo alcoholo de cadena  
recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono, el grupo  
fenilo;  $R_3$  significa el grupo hidroxilo, un grupo aciloxi  
alifático con 1 a 5 átomos de carbono, el grupo benzoiloxi,  
5 un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada con 1 a 5 áto-  
mos de carbono, el grupo amino libre, un grupo monoalcohol-  
amino con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo dialcoholamino  
en total con 2 a 8 átomos de carbono, un grupo hidroxialco-  
hilamino de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de  
10 carbono, un grupo di-(hidroxialcohol)-amino de cadena rec-  
ta o ramificada en total con 2 a 8 átomos de carbono, un  
grupo fenilalcoholamino con 1 ó 2 átomos de carbono en el  
radical alcoholeno, el grupo fenilamino, que eventualmente  
puede estar sustituido en el radical fenilo con uno o va-  
15 rios átomos de halógeno, con uno o varios grupos alcoholo  
o alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono o con grupos hidroxil,  
un grupo acilamino alifático con 1 a 5 átomos de carbono  
sustituido eventualmente con el grupo fenilo, el grupo  
benzoilamino, cuyo radical fenilo puede estar sustituido  
20 eventualmente con el grupo metoxi, un átomo de halógeno o  
un radical carboxi, el grupo para-tolilsulfonamino o un  
grupo hidrazino disustituido en N' con radicales alcoholo  
con 1 a 3 átomos de carbono, pudiendo formar los radicales  
alcoholo juntamente con el átomo de nitrógeno situado en-  
25 tre medias también un anillo heterocíclico monocíclico de  
5 ó 6 miembros, que eventualmente puede estar interrumpido  
por un átomo de oxígeno o de azufre o por otro átomo de  
nitrógeno y eventualmente puede estar sustituido en este  
otro átomo de nitrógeno con un radical alcoholo con 1 a 5  
30 átomos de carbono;  $R_3$  puede significar además un grupo al-

1 coxialcoholamino, dialcoholaminoalcoholamino o carbalcoxi-  
 alcoholamino con 1 a 3 átomos de carbono en el radical al-  
 cohilo y 1 a 4 átomos de carbono en el radical alcoholeno,  
 un grupo tiazolilamino o piridilamino, y n significa los  
 5 números 0 ó 1, y de sus sales por adición de ácido con áci-  
 dos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se con-  
 densa reductivamente la eritromicilamina de la fórmula II,



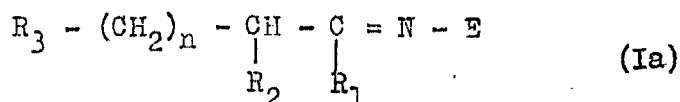
10 en la que E es como arriba se ha definido, con un aldehído  
 o una cetona de la fórmula general III,



15 en la que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y n son como se han definido al co-  
 mienzo, en un disolvente polar a temperaturas entre  $-25^\circ$  y  
 $+100^\circ\text{C}$ , en donde, caso de que  $\text{R}_3$  signifique un grupo amino  
 libre o monosustituído, éste es protegido durante la reac-  
 ción; y porque los compuestos de la fórmula general I obte-  
 20 nidos son transformados en caso deseado en sus sales por  
 adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª;  
 caracterizado porque la condensación se lleva a cabo en  
 un disolvente orgánico polar a temperaturas entre  $20^\circ\text{C}$  y  
 el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª  
 y 2ª, caracterizado porque la azometina formada de modo  
 intermedio en la condensación, de la fórmula general Ia,



1 es aislada y a continuación reducida.

4<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 3<sup>a</sup>,  
caracterizado porque la reducción se efectúa en un disol-  
vente orgánico por medio de hidrógeno activado catalítica-  
5 mente a temperaturas entre 0 y 100°C y presiones entre 1  
y 150 atmósferas.

5<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 4<sup>a</sup>,  
caracterizado por la utilización de paladio, platino o  
níquel Raney en calidad de catalizador.

10 6<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 3<sup>a</sup>,  
caracterizado porque la reducción se lleva a cabo con hi-  
druros metálicos a temperaturas entre -25 y +30°C.

15 7<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 6<sup>a</sup>,  
caracterizado por la utilización de borohidruro de litio,  
borohidruro de sodio, cianoborohidruro de litio o alcoxi-  
aluminiohidruros de metales alcalinos en calidad de hidru-  
ros metálicos.

20 8<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones  
1<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup> y 6<sup>a</sup>, caracterizado porque la reducción con hidró-  
geno activado o hidruros metálicos de una azometina forma-  
da de modo intermedio, de la fórmula general Ia, se efec-  
túa "in situ" sin aislamiento de la misma.

9<sup>a</sup>.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS  
9-ALCOHILAMINO-ERITROMICINAS".

25

  
30

1

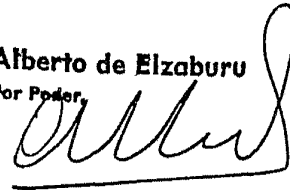
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 03 JUN 1977

P.A.

**Alberto de Elzaburu**  
For Poder.



~~MCC.~~