



10 ES	11 21	NUMERO 446.737	10 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION 6.4.76	

PATENTE DE INVENCION

P.- 62.505

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 25 15 075.8 P 26 06 030.0	7.4.75 14.2.76	Rep. Fed. Al. "
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07H/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ERITRO MICINA"		
71 SOLICITANTE (S) DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Biberach an der Riss, República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES) Dr. Roland Maier, Dr. Eberhard Weitun, Dr. Bernd Wetzell, Dr. Wolfgang Reuter, Dr. Hanns Goeth y Dr. Uwe Lechner		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

1

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de eritromicina de las fórmulas generales I, Ia y Ib,

5

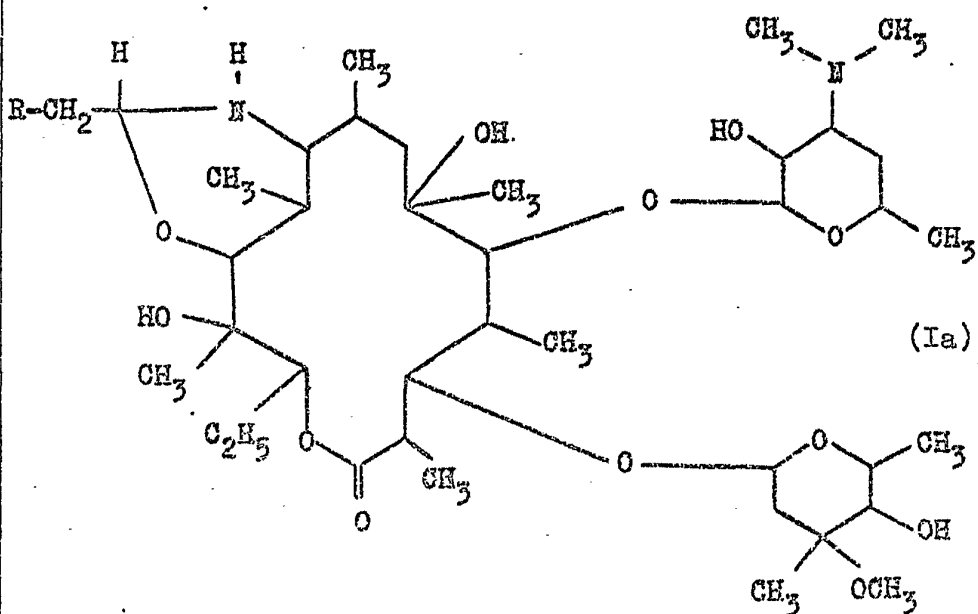
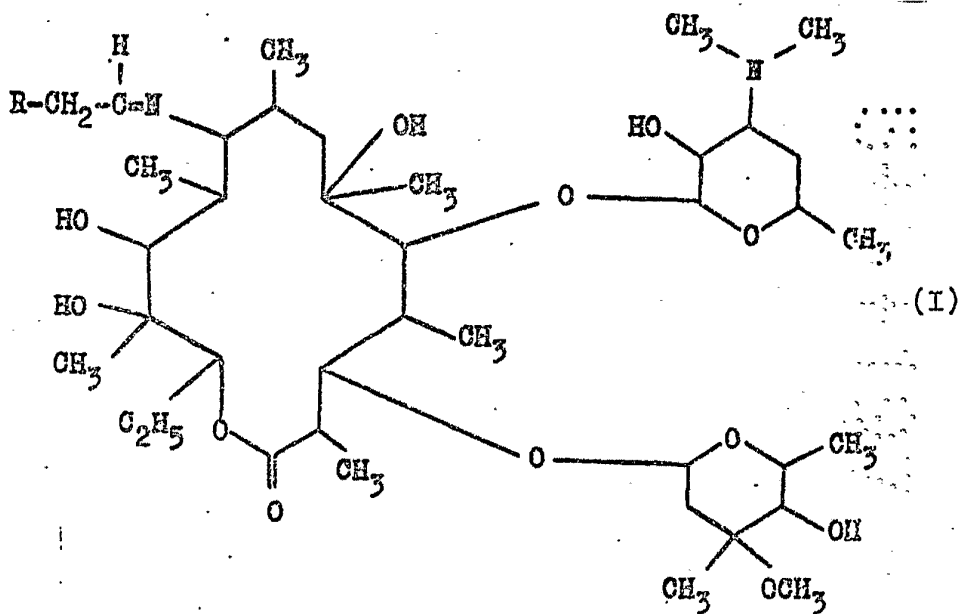
10

15

20

25

30

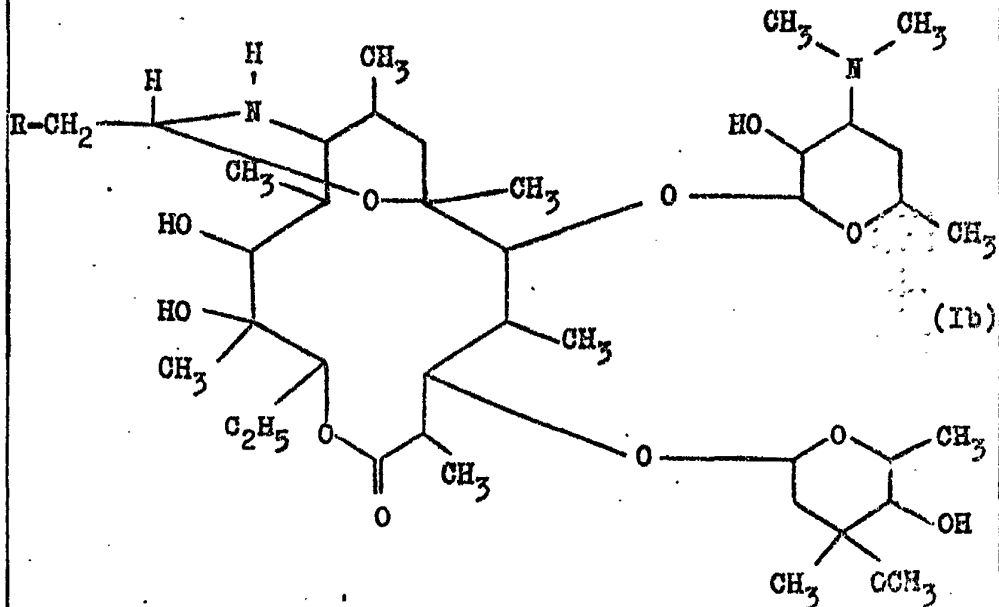


1

5

10

15



y de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

20

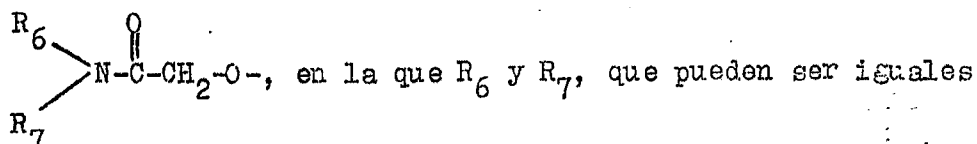
25

30

En las fórmulas generales I, Ia y Ib anteriores R significa el grupo hidroxilo, el grupo fenoxi, un grupo fenilalcoxi con 1 a 3 átomos de carbono en la porción alcohileno, un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoxi, alcoxi-alcoxi, dialcoholaminoalcoxi o alcoxi-carbonilalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono en la porción alcohileno y 1 a 3 átomos de carbono en la porción alcoholo, el grupo mercapto, el grupo fenilmercapto, que eventualmente puede estar sustituido con grupos metilo, metoxi, etoxi, isopropoxi o propoxi, un grupo fenilalcoholmercapto con 1 a 3 átomos de carbono en la porción alcohileno, un grupo

1 alcoholmercapto de cadena recta o ramificada con 1 a 5 áto-  
mos de carbono, el grupo ciclohexilmercapto, un grupo hi-  
droxialcoholmercapto, dialcoholamino alcoholmercapto, alco-  
5 xicarbonilalcoholmercapto o ciano alcoholmercapto en cada  
caso con 1 a 3 átomos de carbono en la porción alcoholeno  
y en la porción alcoholo, un grupo amino de la fórmula ge-  
neral  $-NR_2R_3$ , en la que  $R_2$  y  $R_3$ , que pueden ser iguales o  
diferentes entre sí, representan átomos de hidrógeno, gru-  
pos fenilo, grupos fenilalcoholo con 1 a 3 átomos de car-  
10 bono en la porción alcoholeno grupos alcoholo con 1 a 4  
átomos de carbono, pudiendo formar los grupos alcoholo tam-  
bién juntamente con el átomo de nitrógeno situado entre me-  
dias un anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros,  
que eventualmente puede estar interrumpido por un átomo de  
15 oxígeno o azufre o por otro átomo de nitrógeno; un radical  
aciloxi de la fórmula general  $R_4-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-$ , en la que  $R_4$  signi-  
fica un grupo alcoholo de cadena recta o ramificada con 1  
a 5 átomos de carbono, el grupo bencilo o el grupo fenilo;  
20 un grupo amido de la fórmula general  $-\text{NH}-\text{CO}-R_5$ , en la que  
 $R_5$  significa un grupo alcoholo de cadena recta o ramifica-  
da con 1 a 5 átomos de carbono, que eventualmente puede  
estar sustituido con 1 ó 2 átomos de halógeno o con un gru-  
25 po ciano, un grupo fenilalcoholo con 1 a 3 átomos de car-  
bono en la porción alcoholeno, que puede estar sustituido  
eventualmente en el radical fenilo con 1 a 2 átomos de ha-  
lógeno o un grupo metoxi y en la porción alcoholeno con un  
átomo de halógeno, un radical fenoxialcoholo con 1 a 3 áto-  
30 mos de carbono en la porción alcoholeno, un grupo fenilal-  
quenilo con 2 a 4 átomos de carbono en la porción alque-

1 nileno, un grupo fenilo, que eventualmente puede estar sus-  
 tituido con uno o varios grupos metilo, hidroxilo, metoxi o  
 nitro o átomos de cloro; R significa además un grupo piri-  
 dilo, furilo, fluorofurilo o tienilo, el radical N-fenil-  
 5 carbamoilo, un radical carboxamidometiloxi de la fórmula  
 general



10 o diferentes entre sí, significan el grupo metilo, etilo,  
 propilo o isopropilo, o un grupo dialcoholfosfona de la  
 fórmula general  $(R_8O)_2P=$ , en la que  $R_8$  representa un gru-

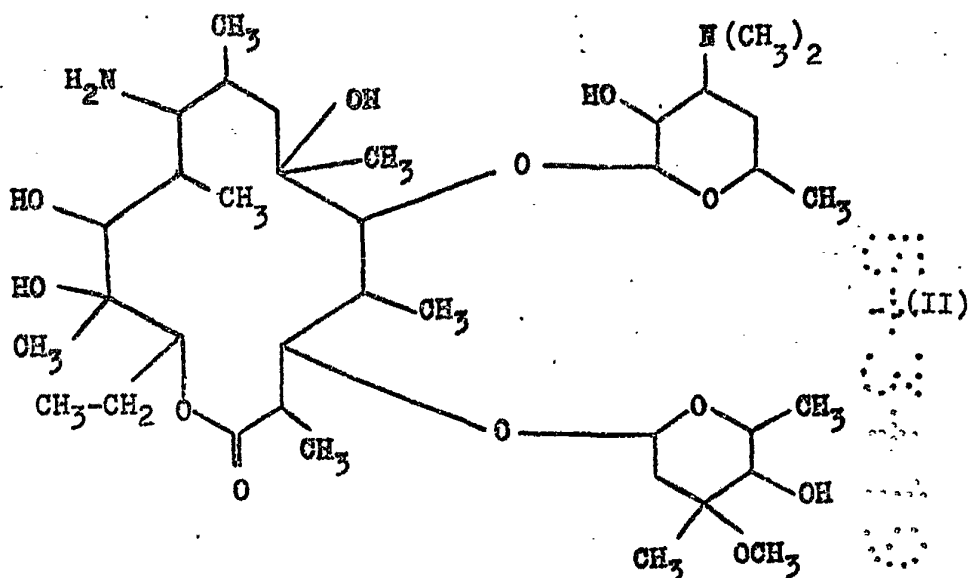
15 po alcohol de cadena recta o ramificada con 1 a 5 átomos  
 de carbono; un grupo sulfonamido de la fórmula general  
 $-NH-SO_2-R_9$ , en la que  $R_9$  significa un grupo alcohol con  
 1 a 4 átomos de carbono o el radical fenilo eventualmente  
 sustituido con un grupo alcohol con 1 a 3 átomos de carbo-  
 20 no, o un grupo sulfo de la fórmula general  $-SO_2-R_{10}$ , en la  
 que  $R_{10}$  significa un grupo alcohol con 1 a 3 átomos de car-  
 bono o un grupo fenilo eventualmente sustituido con un gru-  
 po alcohol con 1 a 3 átomos de carbono.

Los compuestos de las fórmulas generales I, Ia  
 y Ib pueden ser preparados del siguiente modo:

25 Por reacción de eritromicilamina de la fórmula  
 II,

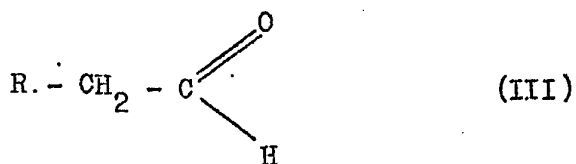
30

1  
5  
10  
15



con aldehidos de la fórmula general III

20



en la que R es como arriba se ha definido.

25

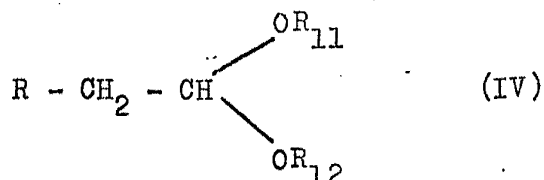
La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente o agente de suspensión a temperaturas entre 0 y 150°C. Como disolvente o agente de suspensión entran en consideración preferiblemente disolventes polares tales como agua, alcoholes, dioxano, dimetilformamida, dimetil-sulfóxido así como mezclas de estos disolventes.

30

Es ventajoso para la realización de la reacción

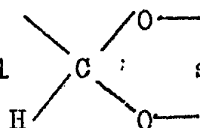
1 que el aldehído de la fórmula general III sea puesto en libertad "in situ" a partir de compuestos precursores apropiados. Como tales compuestos precursores entran en consideración especialmente acetales de la fórmula general IV,

5



10 en la que R posee los significados arriba mencionados y  $R_{11}$  y  $R_{12}$ , que pueden ser iguales o diferentes entre sí, significan grupos alcohol, pudiendo formar  $R_{11}$  y  $R_{12}$  también,

15

juntamente con el radical  situado entre me-

dias, un anillo de 5 a 7 miembros.

20

Para la puesta en libertad de los aldehídos de la fórmula general III a partir de acetales de la fórmula general IV son apropiados especialmente ácidos, especialmente intercambiadores de iones ácidos.

25

Si R en las fórmulas generales III ó IV significa un grupo amino libre o monosustituído, se aconseja proveer a este grupo amino, antes de la reacción con eritromicilamina, con un grupo protector, que es separado de nuevo tras terminarse la reacción. Como grupos protectores entran en consideración especialmente los grupos protectores de aminoácidos conocidos en la química de los péptidos, por ejemplos los grupos bencilo, tritilo o carbobenzoxycarbonilo.

30

Los compuestos de las fórmulas generales I, Ia ó

1 Ib pueden ser transformados en caso deseado en sus sales  
por adición de ácido fisiológicamente compatibles con áci-  
dos orgánicos o inorgánicos. Como ácidos entran en consi-  
deración, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídri-  
5 co, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido  
laurilsulfúrico, etc.

La asociación de los compuestos preparados de  
este modo a las fórmulas generales I, Ia ó Ib no era posi-  
ble.

10 El compuesto de partida eritromicilamina de la  
fórmula II es conocido de la bibliografía. Su preparación  
está descrita, por ejemplo, en J. med. Chem. 17, 105 - 107  
(1974). Aldehidos y acetales de las fórmulas generalés III  
y IV son también conocidos de la bibliografía o pueden ser  
15 preparados ayudándose de métodos conocidos de la bibliogra-  
fía.

Los derivados de eritromicina de las fórmulas ge-  
nerales I, Ia y Ib así como sus sales poseen valiosas pro-  
piedades farmacológicas : especialmente son eficaces con-  
tra bacterias gram-positivas y gram-negativas.  
20

Las investigaciones en cuanto a la actividad an-  
tibacteriana se llevaron a cabo según el ensayo de difu-  
sión en agar y según el ensayo de dilución en serie ayudán-  
dose de los métodos descritos por P. Klein en "Bakteriolo-  
25 gische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspra-  
xis", Springer-Verlag, 1957, páginas 53 a 76 y 87 a 109.

De modo especialmente bueno actúan como antibac-  
terianas todavía en concentraciones de 0,3 a 5  $\mu\text{g/ml}$  con-  
tra *Staphylococcus aureus* SG 511 y en concentraciones de  
30 10 a 40  $\mu\text{g/ml}$  contra *Escherichia coli* las siguientes sus-

- 1 tancias:
- Producto de condensación de eritromicilamina y metoxiacetaldehido,
- 5 Producto de condensación de eritromicilamina y glicolaldehido,
- Producto de condensación de eritromicilamina y fenoxiacetaldehido,
- Producto de condensación de eritromicilamina y acetilaminoacetaldehido,
- 10 Producto de condensación de eritromicilamina y N-(meta, meta', para-trimetoxibenzoil)-aminoacetaldehido,
- Producto de condensación de eritromicilamina y orto-toluilaminoacetaldehido,
- 15 Producto de condensación de eritromicilamina y metiltioacetaldhido,
- Producto de condensación de eritromicilamina y (2-hidroxi)-etoxi-acetaldehido,
- Producto de condensación de eritromicilamina y ciclohexiltioacetaldhido,
- 20 Producto de condensación de eritromicilamina y (2-metoxi)-etoxi-acetaldehido,
- Producto de condensación de eritromicilamina y benciltioacetaldhido,
- 25 Producto de condensación de eritromicilamina y (carboetoxi)-metoxiacetaldehido,
- Producto de condensación de eritromicilamina y butirilglicolaldehido,
- Producto de condensación de eritromicilamina y dimetilcarboxamidometoxiacetaldehido,
- 30 Producto de condensación de eritromicilamina y dietilfosfo-

1 noacetaldehído

La toxicidad aguda de los compuestos precedente-  
mente mencionados fue determinada en ratones. En el caso  
de administración por vía oral y subcutánea todos estos  
5 compuestos manifiestan valores  $DL_{50} > 1$  g/kg de ratón.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el inven-  
to con mayor detalle:

10 Ejemplo 1

Producto de condensación de glicolaldehído y eritromicilami-  
na

42 g de eritromicilamina y 4,2 g de glicolaldehído fueron  
agitados a la temperatura ambiente durante 24 horas en 600  
15 ml de etanol absoluto. Tras evaporar el etanol se recogió  
el residuo en 500 ml de acetonitrilo caliente. Al enfriar  
se separaron 35 g de cristales incoloros, que fueron seca-  
dos en vacío a 80°C.

Punto de fusión: 210-215°C (con descomposición).

20  $C_{39}H_{72}N_2O_{13}$  (777,0)  
Calculado: C 60,30 H 9,35 N 3,61  
Encontrado: 60,00 9,32 3,58

De igual manera se prepararon los siguientes compuestos:

25 a) Producto de condensación de n-butoxiacetaldehído y eri-  
tromicilamina

punto de fusión: 92 - 96°C (con descomposición).

b) Producto de condensación de benciloxiacetaldehído y eri-  
tromicilamina

punto de fusión 96-100°C (con descomposición).

30 c) Producto de condensación de fenoxiacetaldehído y eritro-

- 1 micilamina  
punto de fusión: 116-122°C (con descomposición).
- d) Producto de condensación de metilsulfonilacetaldehído y eritromicilamina
- 5 punto de fusión: 179°C (con descomposición).
- e) Producto de condensación de para-tolilsulfonilacetaldehído y eritromicilamina
- punto de fusión: 158°C (con descomposición).
- f) Producto de condensación de N-(benzoil)-aminoacetaldehído y eritromicilamina
- 10 punto de fusión: 148-153°C (con descomposición).
- g) Producto de condensación de N-(orto-metoxibenzoil)-aminoacetaldehído y eritromicilamina
- punto de fusión: 148-150°C (con descomposición).
- 15 h) Producto de condensación de N-(orto-clorobenzoil)-aminoacetaldehído y eritromicilamina
- punto de fusión: 150-160°C (con descomposición).
- i) Producto de condensación de N-(orto-toluil)-aminoacetaldehído y eritromicilamina
- 20 punto de fusión: 145-148°C (con descomposición).
- k) Producto de condensación de N-(fenilacetil)-aminoacetaldehído y eritromicilamina
- punto de fusión: 132-138°C (con descomposición).
- l) Producto de condensación de dibutilaminoacetaldehído y eritromicilamina
- 25 punto de fusión: 123-128°C (con descomposición).
- m) Producto de condensación de pirrolidinoacetaldehído y eritromicilamina
- punto de fusión: 129-132°C (con descomposición).
- 30

- 1 n) Producto de condensación de piperidinoacetaldehído y eritromicilamina  
punto de fusión: 120-125°C (con descomposición).
- 5 o) Producto de condensación de (N-bencil-N-metil)-aminoacetaldehído y eritromicilamina  
punto de fusión: 118-121°C (con descomposición).
- p) Producto de condensación de metilaminoacetaldehído y eritromicilamina  
punto de fusión: 134-137°C (con descomposición).
- 10 q) Producto de condensación de N-(2-cloroacetil)-aminoacetaldehído y eritromicilamina  
punto de fusión: 195-200°C (con descomposición).
- r) Producto de condensación de N-(2,2-dicloroacetil)-aminoacetaldehído y eritromicilamina  
punto de fusión: 144-148°C (con descomposición).
- 15 s) Producto de condensación de N-(2-cianoacetil)-aminoacetaldehído y eritromicilamina  
punto de fusión: 174-178°C (con descomposición).
- t) Producto de condensación de N-(caproil)-aminoacetaldehído y eritromicilamina  
punto de fusión: 125-130°C (con descomposición).
- 20 u) Producto de condensación de N-( $\sqrt{2}$ -bromo-2-fenil)-acetil)-aminoacetaldehído y eritromicilamina  
punto de fusión: 117-121°C (con descomposición).
- 25 v) Producto de condensación de N-(2-fenoxiacetil)-aminoacetaldehído y eritromicilamina  
punto de fusión: 120-125°C (con descomposición).
- w) Producto de condensación de N-(2- $\sqrt{\text{orto}}$ -clorofenil)-acetil)-aminoacetaldehído y eritromicilamina  
punto de fusión: 135-140°C (con descomposición).
- 30

- 1 x) Producto de condensación de N-(2-orto, orto'-diclorofenil)-aminoacetaldehído y eritromicilamina  
punto de fusión: 132-136°C (con descomposición).
- 5 y) Producto de condensación de N-(2-para-metoxifenil)-aminoacetaldehído y eritromicilamina  
punto de fusión: 138-145°C (con descomposición).
- z) Producto de condensación de N-(orto, orto'-dimetoxibenzoil)-aminoacetaldehído y eritromicilamina  
punto de fusión: 145-150°C (con descomposición).
- 10 aa) Producto de condensación de N-(meta, meta', para-trimetoxibenzoil)-aminoacetaldehído y eritromicilamina  
punto de fusión: 184-186°C (con descomposición).
- bb) Producto de condensación de N-(para-metoxibenzoil)-aminoacetaldehído y eritromicilamina  
punto de fusión: 140-145°C (con descomposición).
- 15 cc) Producto de condensación de N-(para-toluil)-aminoacetaldehído y eritromicilamina  
punto de fusión: 150-155°C (con descomposición).
- dd) Producto de condensación de N-(para-nitrobenzoil)-aminoacetaldehído y eritromicilamina  
punto de fusión: 148-150°C (con descomposición).
- 20 ee) Producto de condensación de N-(2-fluorofurcil)-aminoacetaldehído y eritromicilamina  
punto de fusión: 134-138°C (con descomposición).
- 25 ff) Producto de condensación de N-(2-tienoil)-aminoacetaldehído y eritromicilamina  
punto de fusión: 150-152°C (con descomposición).
- gg) Producto de condensación de N-(nicotinoil)-aminoacetaldehído y eritromicilamina  
punto de fusión: 154-156°C (con descomposición).
- 30

1 hh) Producto de condensación de N-(cinamoil)-aminoacetalde-  
hído y eritromicilamina

punto de fusión: 150°C (con descomposición).

5 ii) Producto de condensación de N-(orto-hidroxibenzoil)-ami-  
noacetaldehído y eritromicilamina

punto de fusión: 220-223°C (con descomposición).

jj) Producto de condensación de N-(para-tolilsulfonil)-ami-  
noacetaldehído y eritromicilamina

punto de fusión: 143-149°C (con descomposición)

10 kk) Producto de condensación de N-(metilsulfonil)-aminoace-  
taldehído y eritromicilamina

punto de fusión: 135-140°C (con descomposición).

ll) Producto de condensación de propionilaminoacetaldehído  
y eritromicilamina

15 punto de fusión: 137-140°C (con descomposición).

mm) Producto de condensación de pivaloilaminoacetaldehído  
y eritromicilamina

punto de fusión: 120-126°C (con descomposición).

20 Ejemplo 2

Producto de condensación de metoxiacetaldehído y eritromi-  
cilamina.

25 2,3 g (0,03 moles) de eritromicilamina y 1,2 g  
(0,01 moles) de metoxiacetaldehído dimetilacetal fueron agi-  
tados a la temperatura ambiente en 20 ml de dioxano y 2 ml  
de agua con 12 g de Dowex 50 W. Después de 6 horas se sepa-  
ró por filtración el intercambiador de iones y se lavó con  
30 dioxano. El producto filtrado fue concentrado por evapora-

1 ción y el residuo fue purificado por cromatografía en co-  
 5 lumna (óxido de aluminio básico, etapa de actividad 3, clo-  
 roformo/metanol = 40:1). La fracción con  $R_f = 0,6$  fue con-  
 centrada por evaporación y llevada a cristalización por  
 10 tratamiento con éter/éter de petróleo. Se obtuvieron 0,8 g  
 (33% de la teoría) de cristales incoloros de punto de fu-  
 sión 191°C.

$C_{40}H_{74}N_2O_{13}$  (791,05)

calculado: C 60,73 H 9,43 N 3,54

10 encontrado: 60,63 9,48 3,60

Del mismo modo se prepararon los siguientes compuestos:

a) Producto de condensación de (2-metoxi)-etoxiacetaldehi-  
do y eritromicilamina

15 a partir de (2-metoxi)-etoxiacetaldehidodietilacetal y eri-  
 tromicilamina.

Punto de fusión: 95-100°C.

b) Producto de condensación de (2-hidroxi)-etoxiacetaldehi-  
do y eritromicilamina

20 a partir de (2-hidroxi)-etoxiacetaldehidodietilacetal y eri-  
 tromicilamina.

Punto de fusión: 95-98°C.

c) Producto de condensación de (carboetoxi)metoxiacetalde-  
hido y eritromicilamina

25 a partir de (carboetoxi)-metoxiacetaldehidodietilacetal y  
 eritromicilamina.

Punto de fusión: 105-110°C.

d) Producto de condensación de N-(acetil)-aminoacetaldehi-  
do y eritromicilamina

30 a partir de N-(acetil)-aminoacetaldehidodimetilacetal y eri-  
 tromicilamina.

1 Punto de fusión: 143-147°C.

Ejemplo 3

5 Producto de condensación de metiltioacetaldehído y eritromicilamina

1,3 g (0,008 moles) de metiltioacetaldehídi dietilacetal fueron agitados a la temperatura ambiente durante 15 minutos en una mezcla de 20 ml de dioxano y 4 ml de agua con 10 4,0 g de Amberlite IR-120 (forma H). A continuación se añade una solución de 3,0 g (0,004 moles) de eritromicilamina en 10 ml de dioxano y la mezcla de reacción se agita durante 4 horas más a la misma temperatura.

15 El intercambiador de iones es separado por filtración y lavado con dioxano. El producto filtrado es concentrado por evaporación, el residuo oleoso es recogido en éter, la solución es filtrada y mezclada con éter de petróleo hasta cristalización incipiente.

20 El producto finamente cristalino, de color blanco, es filtrado con succión, lavado con una mezcla de éter y éter de petróleo y secado.

Rendimiento: 2,5 g (80% de la teoría).

Punto de fusión: 100-105°C (con descomposición).

25  $C_{40}H_{74}N_2O_{12}S$  (807,11)  
 calculado: C 59,52 H 9,24 N 3,47 S 3,96  
 encontrado: 59,18 9,46 3,20 4,18

Ejemplo 4

30 Producto de condensación de carboetoximetiltioacetaldehído

1 y eritromicilamina

5 Una emulsión de 13 g (0,055 moles) de carboetoximetiltioacetaldehidodietilacetal en 130 ml de agua es mezclada con 55 g de Amberlite IR 120 (forma H) y es agitado vigorosamente a la temperatura ambiente durante 4 horas.

10 La solución transparente es separada por filtración del intercambiador de iones, es saturada con sal común y extraída cuatro veces cada vez con 100 ml de éter. Después de secar sobre sulfato de sodio, el disolvente es separado por destilación. El aldehído remanente es cromatográficamente puro y es hecho reaccionar ulteriormente en estado bruto.

Rendimiento: 7,6 g (85% de la teoría).

15 5,5 g (0,0075 moles) de eritromicilamina y 7,5 g (0,045 moles) de carboetoximetiltioacetaldehído son disueltos en 50 ml de metanol p.a. y se agitan durante 24 horas a la temperatura ambiente. Después de separar el disolvente por destilación en vacío queda un aceite de color pardo oscuro, a partir del cual se separan subproductos de color oscuro por tratamiento con una mezcla de cloroformo y éter. La solución es concentrada por evaporación, el residuo líquido de color pardo claro es recogido en cloroformo, decolorado con carbón activo y filtrado. El producto filtrado se mezcla con éter hasta cristalización incipiente.

20

25

La sustancia cristalina precipitada es filtrada con succión, lavada con éter y secada.

Rendimiento: 6,2 g (64% de la teoría).

punto de fusión: 150-155°C (con descomposición).

30  $C_{43}H_{78}N_2O_{14}S$  (879,14)

- 1 calculado: C 58,75 H 8,94 N 3,19 S 3,65  
encontrado: 59,01 9,06 3,11 3,54
- Los siguientes compuestos pueden obtenerse tanto de modo análogo al Ejemplo 3 como de modo análogo al Ejemplo 4.
- 5 a) Producto de condensación de tioglicolaldehído y eritromicilamina  
punto de fusión: 120-125°C (con descomposición)
- b) Producto de condensación de feniltioacetaldéhid y eritromicilamina  
punto de fusión: 117-120°C (con descomposición)
- 10 c) Producto de condensación de para-metilfeniltioacetaldéhid y eritromicilamina  
punto de fusión: 110-112°C (con descomposición)
- d) Producto de condensación de orto-metoxifeniltioacetaldéhid y eritromicilamina  
punto de fusión: 107-110°C (con descomposición)
- 15 e) Producto de condensación de benciltioacetaldéhid y eritromicilamina  
punto de fusión: 100-105°C (con descomposición)
- 20 f) Producto de condensación de (3-fenil)-propiltioacetaldéhid y eritromicilamina  
punto de fusión: 99-103°C (con descomposición)
- g) Producto de condensación de isopropiltioacetaldéhid y eritromicilamina  
punto de fusión: 100-115°C (con descomposición)
- 25 h) Producto de condensación de n-pentiltioacetaldéhid y eritromicilamina  
punto de fusión: 107-112°C (con descomposición)
- i) Producto de condensación de ciclohexiltioacetaldéhid y eritromicilamina
- 30

- 1 punto de fusión: 100-105°C (con descomposición)  
j) Producto de condensación de (2-hidroxi)-etiltioacetaldehído y eritromicilamina
- 5 punto de fusión: 114-117°C (con descomposición)  
K) Producto de condensación de (2-dietilamina)-etiltioacetaldehído y eritromicilamina
- punto de fusión: 103-108°C (con descomposición)  
l) Producto de condensación de (2-carbometoxi)-etiltioacetaldehído y eritromicilamina
- 10 punto de fusión: 118-121°C (con descomposición)  
m) Producto de condensación de cianometiltioacetaldehído y eritromicilamina
- punto de fusión: 120-125°C (con descomposición).

15 Ejemplo 5

Producto de condensación de acetilglicolaldehído y eritromicilamina

- 20 2,3 g (0,003 moles) de eritromicilamina y 1,1 g (0,006 moles) de acetilglicolaldehídidietilacetal son agitados a la temperatura ambiente en 20 ml de dioxano y 2 ml de agua con 12 g de Dowex 50 W. Después de 6 horas el intercambiador de iones fue separado por filtración y lavado con dioxano. El producto filtrado es concentrado por evaporación y el residuo es purificado por cromatografía en columna (óxido de aluminio básico, etapa de actividad 3, cloroformo/metanol = 4:1). La fracción con  $R_f = 0,6$  es concentrada por evaporación y llevada a cristalización por tratamiento con cloroformo/éter. Se obtienen 2,4 g de cristales
- 25
- 30 incoloros de punto de fusión 105-110°C.

1  $C_{42}H_{76}N_2O_{14}$  (833,04)  
 calculado: C 60,55 H 9,20 N 3,36  
 encontrado: 60,83 9,05 3,12

5 Ejemplo 6

Producto de condensación de benzoilglicolaldehído y eritromicilamina

2,3 g (0,003 moles) de eritromicilamina y 1,0 g (0,006 moles) de benzoilglicolaldehído son agitados a la temperatura ambiente durante 24 horas en 60 ml de dioxano absoluto. Después de evaporar el dioxano, el residuo es recogido en cloroformo y mezclado con éter. Se separan 0,8 g de cristales incoloros, que son secados en vacío a 20°C.

15 Punto de fusión: 110-115°C (con descomposición)

$C_{46}H_{76}N_2O_{14}$  (881,08)  
 calculado: C 62,70 H 8,69 N 3,18  
 encontrado: 62,95 8,42 3,35

20 Los siguientes compuestos pueden ser preparados tanto de modo análogo al Ejemplo 5 como de modo análogo al Ejemplo 6.

a) Producto de condensación de butirilglicolaldehído y eritromicilamina

punto de fusión: 65°C.

25 b) Producto de condensación de fenilacetilglicolaldehído y eritromicilamina

punto de fusión: 70-75°C.

c) Producto de condensación de N-fenilcarbamoilacetaldehído y eritromicilamina

30 punto de fusión: 90-95°C.

1 d) Producto de condensación de dimetilcarboxamidometoxiacetaldehído y eritromicilamina

punto de fusión: 160-165°C.

5 Ejemplo 7

Producto de condensación de dietilfosfonoacetaldehído y eritromicilamina

10 2,3 g (0,003 moles) de eritromicilamina y 1,4 g (0,006 moles) de dietilfosfonoacetaldehídidimetilacetal son agitados a la temperatura ambiente en 20 ml de dioxano y 2 ml de agua con 12 g de Dowex 50 W. Después de 6 horas el intercambiador de iones es separado por filtración y lavado con dioxano. El producto filtrado es mezclado con agua hasta la cristalización incipiente. El producto de color blanco es filtrado con succión, lavado con dioxano acuoso y secado.

Rendimiento: 1,4 g (52% de la teoría).

Punto de fusión: 110-113°C (con descomposición).

20  $C_{43}H_{81}N_2O_{15}P$  (897,11)  
 calculado: C 57,50 H 9,10 N 3,12  
 encontrado: 57,21 9,19 3,08

25 Ejemplo 8

Producto de condensación de dietilfosfonoacetaldehído y eritromicilamina

30 23 g (0,03 moles) de eritromicilamina y 10 g (0,055 moles) de dietilfosfonoacetaldehído son agitados a la temperatura ambiente durante 24 horas en 300 ml de dioxano absoluto.

1 Tras evaporar el disolvente, el residuo es recogido en 150  
ml de acetonitrilo caliente y la solución es mezclada con  
750 ml de agua. Al enfriar se separan 13 g (43% de la teo-  
5 ría) de cristales incoloros, que son secados a 80°C en va-  
cío.

Punto de fusión: 110-113°C (con descomposición).

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,  
10 supositorios, tabletas, etc. La dosis individual para adul-  
tos en el caso de administración por vía oral es de 50 a  
500 mg, y la dosis individual preferida es de 100 a 250 mg,  
la dosis diaria es de 0,5 g hasta 4 g, y la dosis diaria  
preferida es de 1 a 2 g.

15

- REIVINDICACIONES -

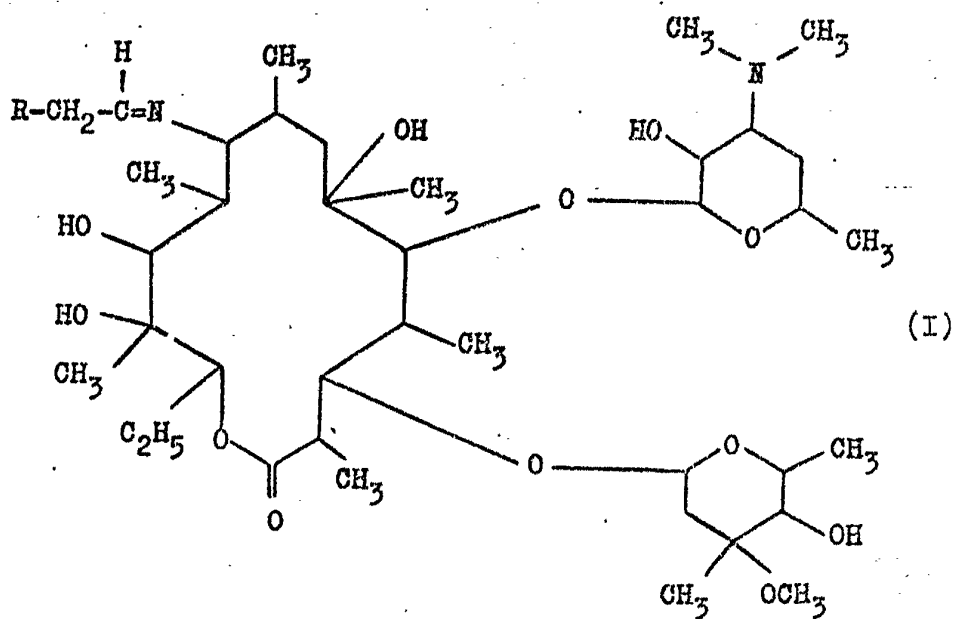
20

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos  
derivados de eritromicina de las fórmulas I, Ia y Ib,

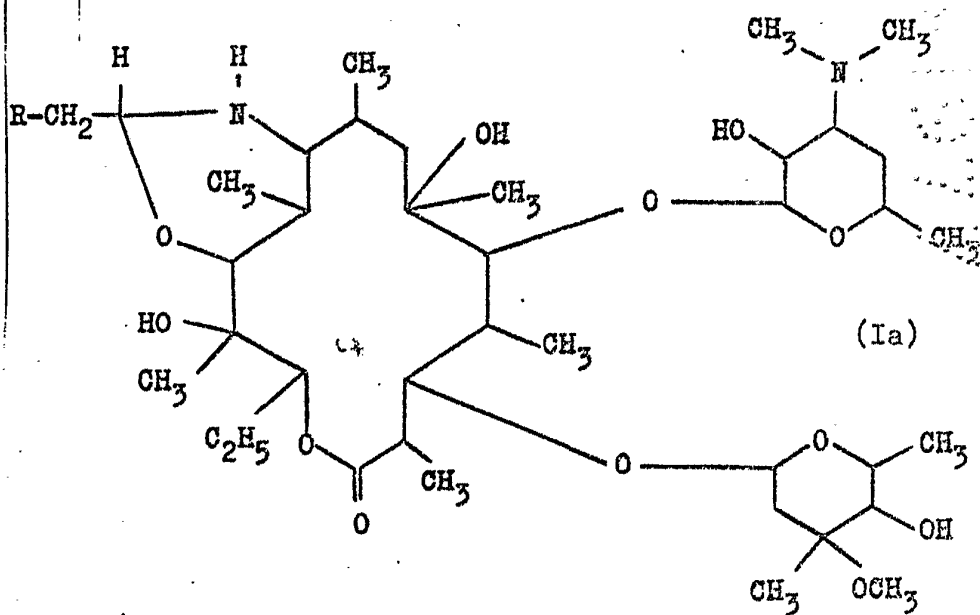
25

30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30



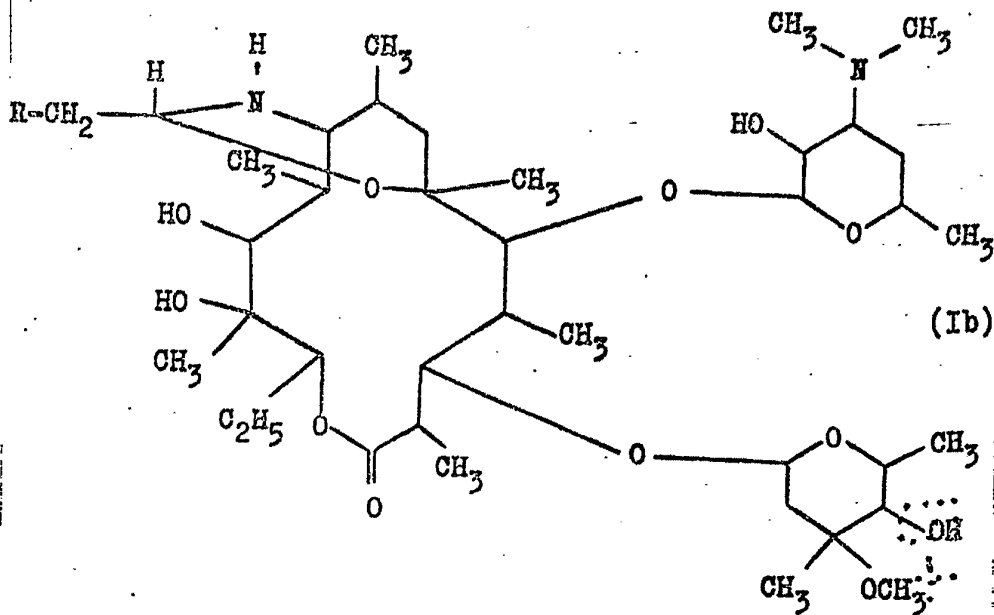
(I)



(Ia)

*[Handwritten signature]*


1  
5  
10  
15



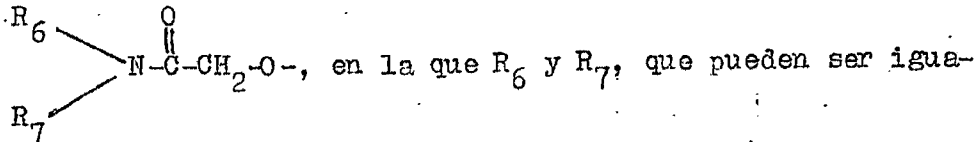
en las que R posee los siguientes significados: el grupo hidroxilo, el grupo fenoxi, un grupo fenilalcoxi con 1 a 3 átomos de carbono en la porción alcohileno, un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, dialcoholaminoalcoxi o alcoxicarbonilalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono en la porción alcohileno y 1 a 3 átomos de carbono en la porción alcoholilo, el grupo mercapto, el grupo fenilmercapto, que eventualmente puede estar sustituido con grupos metilo, metoxi, etoxi, isopropoxi o propoxi, un grupo fenilalcoholmercapto con 1 a 3 átomos de carbono en la porción alcohileno, un grupo alcoholmercapto de cadena recta o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono, el grupo ciclohexilmercapto, un grupo hidroxialcoholmercapto, dialcoholaminoalcoholmercapto, alcoxicarbo-

*C*

1 nilalcoholmercapto o cianalcoholmercapto en cada caso con  
1 a 3 átomos de carbono en la porción alcoholeno y en la  
porción alcoholo, un grupo amino de la fórmula general  
-NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, en la que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, que pueden ser iguales o dife-  
5 rentes entre sí, representan átomos de hidrógeno, grupos  
fenilo, grupos fenilalcoholo con 1 a 3 átomos de carbono  
en la porción alcoholeno, grupos alcoholo con 1 a 4 átomos  
de carbono, pudiendo formar los grupos alcoholo también  
conjuntamente con el átomo de nitrógeno situado entre me-  
10 dias 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; un ra-  
dical aciloxi de la fórmula general R<sub>4</sub>-C(=O)-O-, en la que R<sub>4</sub>  
significa un grupo alcoholo de cadena recta o ramificada  
15 con 1 a 5 átomos de carbono, el grupo bencilo o el grupo  
fenilo; un grupo amido de la fórmula general -NH-CO-R<sub>5</sub>,  
en la que R<sub>5</sub> significa un grupo alcoholo de cadena recta  
o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono, que eventualmen-  
te puede estar sustituido con 1 ó 2 átomos de halógeno o  
20 con un grupo ciano, un grupo fenilalcoholo con 1 a 3 áto-  
mos de carbono en la porción alcoholeno, que puede estar  
sustituido eventualmente en el radical fenilo con 1 ó 2  
átomos de halógeno o un grupo metoxi y en la porción al-  
coholeno con un átomo de halógeno, un radical fenoxialco-  
25 hilo con 1 a 3 átomos de carbono en la porción alcoholeno,  
un grupo fenilalquenilo con 2 a 4 átomos de carbono en la  
porción alquenileno, un grupo fenilo que eventualmente pue-  
de estar sustituido con uno o varios grupos metilo, hidro-  
xi, metoxi o nitro o átomos de cloro; R significa además  
30 el grupo piridilo, furilo, fluorofurilo o tienilo, el ra-



1      dical N-fenilcarbamoilo, un radical carboxamidometiloxi de  
la fórmula general



les o diferentes entre sí, significan el grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo, o un grupo dialcohilfosfeno de la fórmula general  $(R_8O)_2\overset{\overset{O}{\parallel}}{P}-$ , en la que  $R_8$  representa un

10      grupo alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono; un grupo sulfonamido de la fórmula general  $-NH-SO_2-R_9$ , en la que  $R_9$  significa un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono o el radical fenilo eventualmente sustituido con un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo sulfo de la fórmula general  $SO_2-R_{10}$ , en la que  $R_{10}$  significa un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono o un grupo fenilo eventualmente sustituido con un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, y de las sales por adición de ácido de los mismos con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar eritromicilamina de la fórmula II,

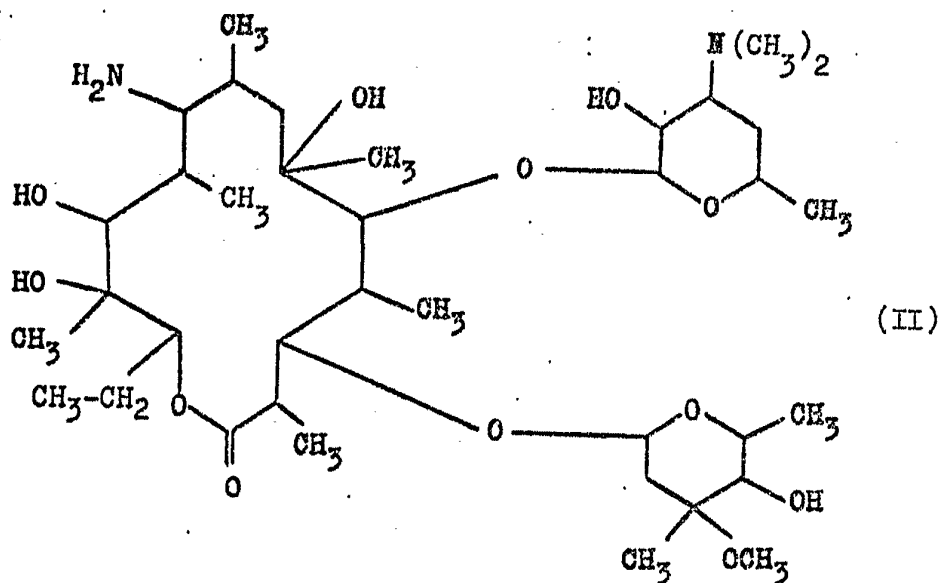
15

20

25

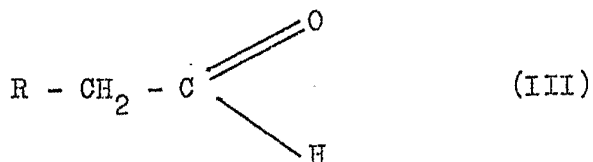
30

1  
5  
10  
15



con aldehidos de la fórmula general III

20



25

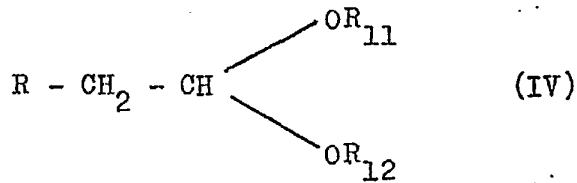
en la que R es como se ha definido anteriormente, a temperaturas entre 0 y 150°C; y en caso deseado el compuesto obtenido de la fórmula general I, Ia ó Ib es transformado posteriormente en sus sales por adición de ácido con otros ácidos orgánicos o inorgánicos.

30

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se efectúa en un disolven-

1 te o agente de suspensión.

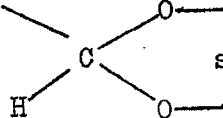
3<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones  
1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque los aldehídos de la fórmula  
general III son puestos en libertad "in situ" a partir de  
5 acetales de la fórmula general IV,



10

en la que R es como arriba se ha definido y R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, que  
pueden ser iguales o diferentes entre sí, significan gru-  
pos alcohilo, pudiendo formar R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> también juntamente

15

con el radical  situado entre medias un anillo

de 5 a 7 miembros, por medio de ácidos o de intercambiadores  
de iones ácidos.

20

4<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones  
1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup> caracterizado porque en el caso de compuestos de  
las fórmulas generales III ó IV, en las cuales R signifi-  
ca un grupo amino libre o monosustituído, estos grupos amino  
no son provistos antes de la reacción con un grupo protec-  
tor, siendo separado de nuevo este grupo protector tras la  
reacción con eritromicilamina.

25

5<sup>a</sup>.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS  
DERIVADOS DE ERITROMICINA.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-  
tecede y para los fines que se han especificado.

30



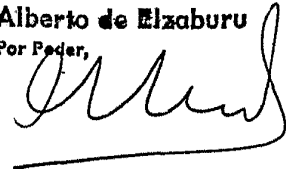
1

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

5

Madrid, 05. MAR 1977

P. A. Alberto de Elizaburu  
Por Feder,



10

15

20

25

30



RMB.