



10 ES	11	NUMERO	12 A1
	21	459471	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		03 JUN 1977	

PATENTE DE INVENCION

22 FEB 1978

50 PRIORIDADES: - 51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
P 25 15 078.1	7.4.75	Rep. Fed. Al.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	54 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07H 17/08   A61K 31/71	446.496

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 9-ALCOHILAMINO-ERITROMICINAS"

71 SOLICITANTE (S)

Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Biberach an der Riss, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)

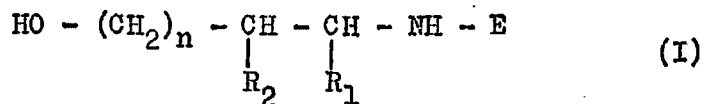
Dr. Bernd Wetzel, Dr. Eberhard Weitun, Dr. Roland Maier, Dr. Wolfgang Reuter, Dr. Hanns Goeth y Dr. Uwe Lechner

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 64.320)

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 farmacológica-  
mente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

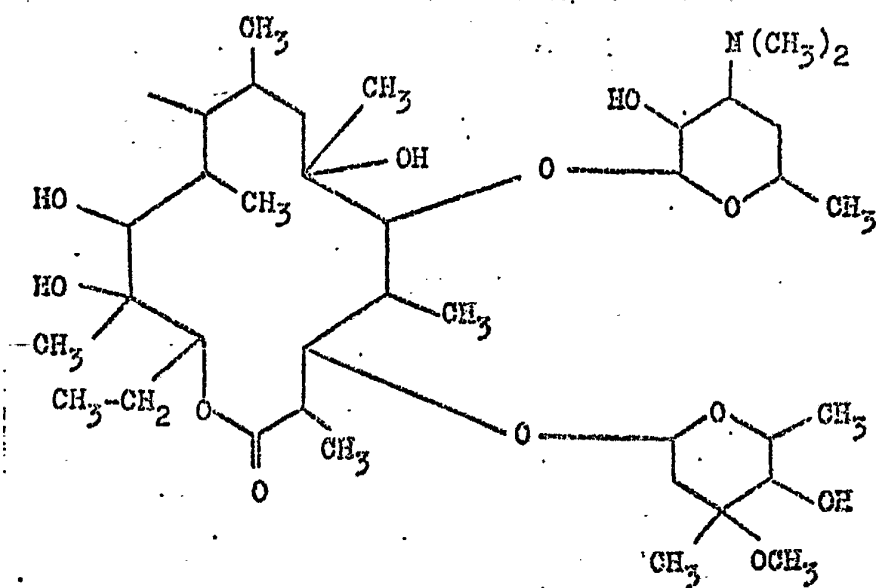
En la fórmula general I anterior:

E significa el grupo eritromicilo

10

15

20



25

$\text{R}_1$  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

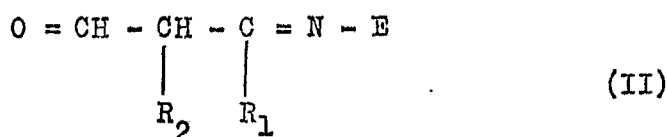
$\text{R}_2$  significa un átomo de hidrógeno, el grupo hidroxilo, un  
grupo alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 3 áto-

1 mos de carbono, o el grupo fenilo; y  
n significa los números 1 ó 0.

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

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

10 Para la preparación de compuestos de la fórmula  
general I, en la que n significa el número 1, por reduc-  
ción de azometinaldehidos de la fórmula general II,



15 en la que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y E poseen los significados mencionados  
al comienzo, mediante hidrógeno en presencia de metales  
finamente divididos tales como por ejemplo paladio, plati-  
no, níquel Raney, cobalto Raney, en presencia de un disol-  
vente, por ejemplo metanol, etanol o dioxano, a temperatu-  
ras entre 0 y 150°C y presiones entre 1 y 150 atmósferas,  
20 o mediante hidruros metálicos, por ejemplo borohidruro de  
litio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de litio, al-  
coxialuminiohidruros de metales alcalinos, a temperaturas  
entre -25° y + 50°C; o

25 para la preparación de compuestos de la fórmula  
general I, en la que n significa el número 0, por reducción  
de azometin-aldehidos o -cetonas de la fórmula general III,



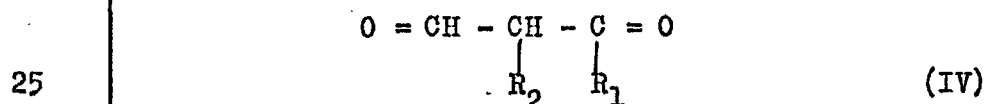
30

1 en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y E son como se han definido al comienzo,  
 mediante hidrógeno en presencia de metales finamente divi-  
 didos tales como por ejemplo paladio, platino, níquel Ra-  
 5 ney, cobalto Raney, en presencia de un disolvente, por ejem-  
 plo de metanol, etanol o dioxano, a temperaturas entre 0° y  
 150°C y presiones entre 1 y 150 atmósferas, o mediante hi-  
 druros metálicos tales como borohidruro de litio, borohidru-  
 ro de sodio, cianoborohidruro de litio, alcoxialuminohidru-  
 ros de metales alcalinos a temperaturas entre -25° y +50°C.

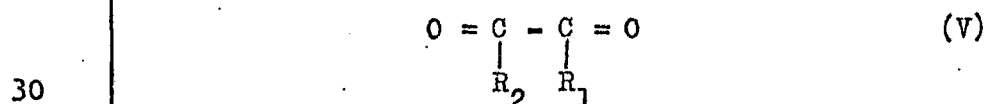
10 Los compuestos de la fórmula general I pueden ser  
 transformados eventualmente de modo posterior en sus sales  
 por adición de ácido fisiológicamente compatibles con áci-  
 dos orgánicos o inorgánicos. En calidad de ácidos entran  
 en consideración por ejemplo ácido clorhídrico, ácido brom- 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

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

Las sustancias de partida de la fórmula general  
 II se obtienen por condensación de eritromicilamina con  
 cetoaldehidos de la fórmula general IV,



los de la fórmula general III se pueden obtener por conden-  
 sación de eritromicilamina con dicetonas de la fórmula gene-  
 ral V,



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

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

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

N-(2-hidroxiethyl)-eritromicilamina,

y

N-(3-hidroxiethyl)-eritromicilamina.

20 La toxicidad aguda, determinada en ratones, se en-  
cuentra 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:

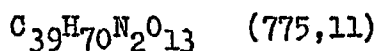
25 Ejemplos para la preparación de los compuestos de  
partida.

Ejemplo A.

N-(formilmetileno)-eritromicilamina

30 A una solución de 1,47 g (0,002 moles) de eritro-  
micilamina en 30 ml de etanol absoluto se añaden gota a gota,

1 enfriando con hielo, 150 mg (0,002 moles) de glioxal mono-  
hidratado, disueltos en 10 ml de etanol absoluto. Se agita  
posteriormente a la temperatura ambiente durante 2 horas,  
y a continuación se evapora el disolvente en vacío. Se ob-  
5 tiene el compuesto deseado en forma de polvo amorfo inco-  
loro. Punto de fusión: descomposición a partir de 125°C.



Calculado:      C 60,43      H 9,04      N 3,61  
                  -60,11      -8,89      3,37

10 De manera análoga se prepararon los siguientes  
compuestos:

a) N-(acetilmetilen)-eritromicilamina

a partir de eritromicilamina y metilglioxal. Pun-  
to de fusión: a partir de 120°C (con descomposición).

15 b) N-(benzoilmetilen)-eritromicilamina

a partir de eritromicilamina y fenilglioxal. Pun-  
to de fusión: 136-140°C.

c) N-(1-acetil)-etiliden-eritromicilamina

a partir de eritromicilamina y diacetilo. Punto  
20 de fusión: 140-145°C (con descomposición).

d) N-(1-benzoil)-etiliden-eritromicilamina

a partir de eritromicilamina y 1-fenilpropanodio-  
na-1,2. Punto de fusión a partir de 154°C.

e) N-(2-dietoxietiliden-1)-eritromicilamina

a partir de eritromicilamina y glioxal-semidietil  
15 acetal. Punto de fusión: 117-120°C.

f) N-(1-dietoxi-propiliden-2)-eritromicilamina

a partir de eritromicilamina y metilglioxal-1,1-  
dietilacetal. Punto de fusión: 129-130°C.

30 g) N-(1,3-dioxan-2-il-metilen)-eritromicilamina

1 a partir de eritromicilamina y 1,3-dioxan-2-alde-  
hido. Punto de fusión: 140-142°C.

Ejemplos para la preparación de los productos finales.

Ejemplo 1

5 N-(2-hidroxietil)-eritromicilamina.

770 mg de N-(formilmetilen)-eritromicilamina son disueltos en 50 ml de etanol e hidrogenados en presencia de 0,5 g de dióxido de platino en un autoclave a la temperatura ambiente y con una presión de hidrógeno de 100 atmósferas. Después de 6 horas se separa por filtración del catalizador y el disolvente se elimina en vacío.

10 El producto que resulta en forma pura se descompone a partir de 125°C. Valor Rf 0,3 (gel de sílice; dimetilformamida/metanol).

15 El mismo compuesto puede ser obtenido también del siguiente modo: borohidruro de sodio en exceso es añadido a una solución enfriada con hielo de 770 mg de N-(formilmetilen)-eritromicilamina y agitado a 0°C durante 6 horas. Por cromatografía en capa delgada preparativa (gel de sílice; dimetilformamida/metanol 3:1) se separa de la eritromicilamina que resulta como subproducto. Rendimiento: 200 mg (30% de la teoría).

20  $C_{39}H_{74}N_2O_{13}$  (779,04). El espectro de masas muestra  $M^+$  778.

25	Calculado:	C 60,12	H 9,59	N 3,60
	Encontrado:	60,24	9,57	3,42

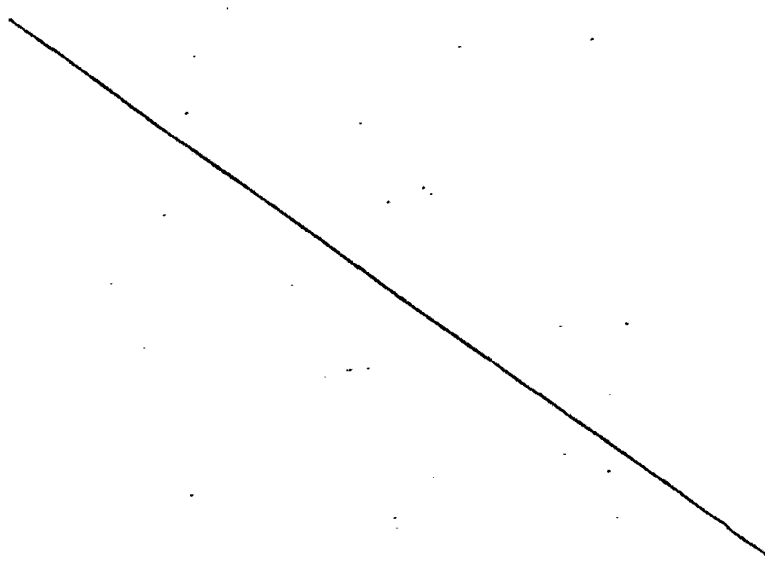
De manera análoga se obtuvieron los siguientes compuestos:

a) N-(2-hidroxiopropil)-eritromicilamina

30 a partir de N-(acetilmetilen)-eritromicilamina.

- 1 Punto de fusión: 122-125°C.
- b) N-(2-hidroxi-2-fenil 7-etil)-eritromicilamina  
a partir de N-(benzoilmetilén)-eritromicilamina.  
Punto de fusión: 138-140°C.
- 5 c) N-(2-hidroxi-1-metil 7-propil)-eritromicilamina  
a partir de N-(1-acetil)-etilidén-eritromicilamina.  
Punto de fusión: 126-128°C.
- d) N-(2-hidroxi-1-metil-2-fenil 7-etil)-eritromicilamina  
a partir de N-(1-benzoil)-etilidén-eritromicilamina.  
10. Punto de fusión: 144-146°C.

15 Los compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados de manera en sí conocida en las formas de preparados farmacéuticos usuales, por ejemplo en soluciones, supositorios, tabletas, etc. La dosis individual para adultos, 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 a 4 g, y la dosis diaria preferida es de 1 a 2 g.



## REIVINDICACIONES

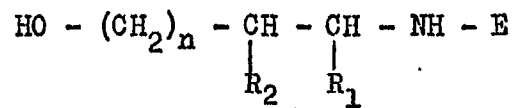
1

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,

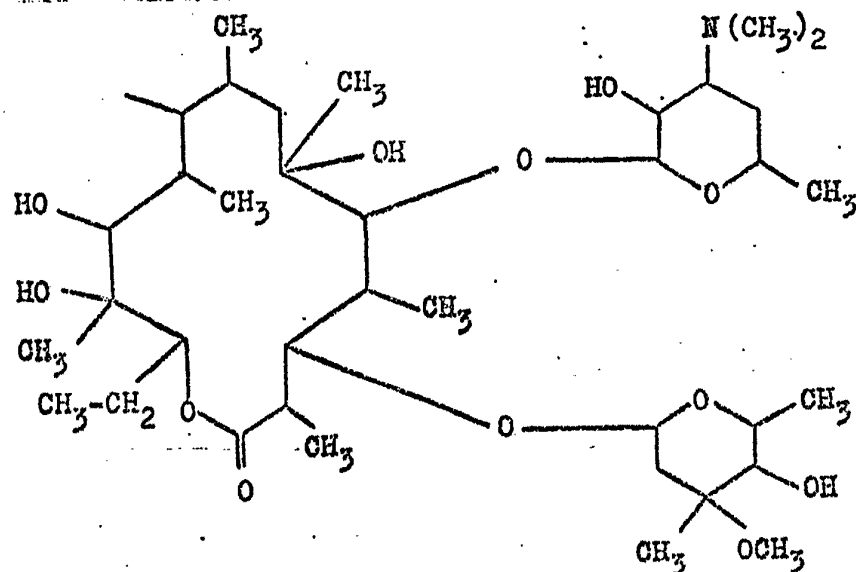


en la que E significa el grupo eritromicilo

15

20

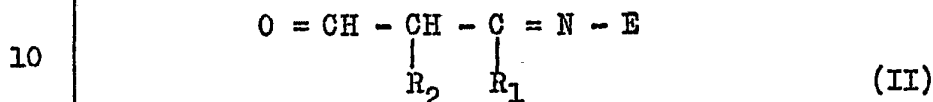
25



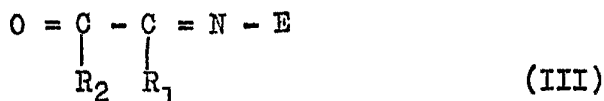
R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholilo de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxialcoholilo con 1 a 3 átomos de carbono en el radical alcoholileno y 1 a 5 átomos de carbono en el radical

30

1 alcoxi, el grupo fenilo, el grupo bencilo;  $R_2$  significa un  
 átomo de hidrógeno, el grupo hidroxilo, un grupo alcoholo  
 de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono,  
 el grupo fenilo; y  $n$  significa los números 0 ó 1, y de sus  
 5 sales por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgáni-  
 cos, caracterizado porque para la preparación de compuestos  
 de la fórmula general I, en la que  $n$  significa el número 1,  
 se reducen azometinaldehidos de la fórmula general II,



en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y E poseen los significados mencionados  
 al comienzo; o para la preparación de compuestos de la fór-  
 mula general I, en la que  $n$  significa el número 0, se redu-  
 15 cen de igual manera azometin-aldehidos o -cetonas de la fór-  
 mula general III,



20 en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y E son como se han definido al comienzo;  
 y porque los compuestos de la fórmula general I obtenidos  
 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 reducción se lleva a cabo mediante  
 hidrógeno activado en presencia de un disolvente a tempera-  
 turas entre 0 y 150°C y presiones entre 1 y 150 atmósferas.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª,  
 caracterizado porque el hidrógeno es activado con ayuda de  
 30 paladio, platino, níquel Raney, cobalto Raney, etc.

1

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo con hidruros metálicos a temperaturas entre -25 y +50°C.

5

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque la utilización de borohidruro de litio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de litio, alcoxi-aluminioidruros de metales alcalinos en calidad de hidruros metálicos.

10

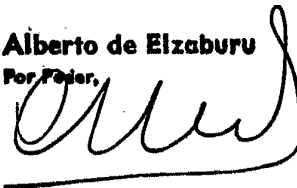
6ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 9-ALCOHILAMINO-ERITROMICINAS".

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

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

Madrid, 03. JUN. 1977

P.A. **Alberto de Elizaburu**  
Por Poder.



MCC.

