

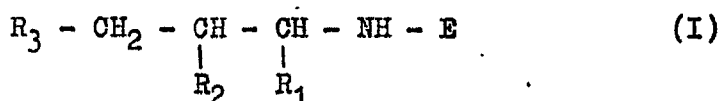


ESPAÑA

⑩ ES ⑪ 459472 ⑫ A1
22 FEB. 1978
⑬ CONCEDIDA
⑭ FECHA DE PRESENTACION
03 JUN. 1977
PATENTE DE INVENCION

⑤⑥ PRIORIDADES: ⑥① NUMERO		⑥② FECHA	⑥③ PAIS
P 25 15 078.1 P 26 06 662.6		7-4-75 19-2-76	Rep. Federal Alemana " " "
⑥④ FECHA DE PUBLICIDAD	⑥⑤ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑥⑦ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
	C07H17/08 A61K31/71	Nº 446.496	
⑥⑧ TITULO DE LA INVENCION			
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 9-ALCOHILAMINO- -ERITROMICINAS".			
⑥⑨ SOLICITANTE (S)		(Case 5/660 IV.Div.IV)	
DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE			
Biberach an der Riss, República Federal Alemana.			
⑥⑩ INVENTOR (ES)			
Dr. Bernd Wetzler, Dr. Eberhard Weitun, Dr. Roland Maier, Dr. Wolfgang Reuter, Dr. Hanns Goeth y Dr. Uwe Lechner.			
⑥⑪ TITULAR (ES)			
⑥⑫ REPRESENTANTE			
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 64.321)	

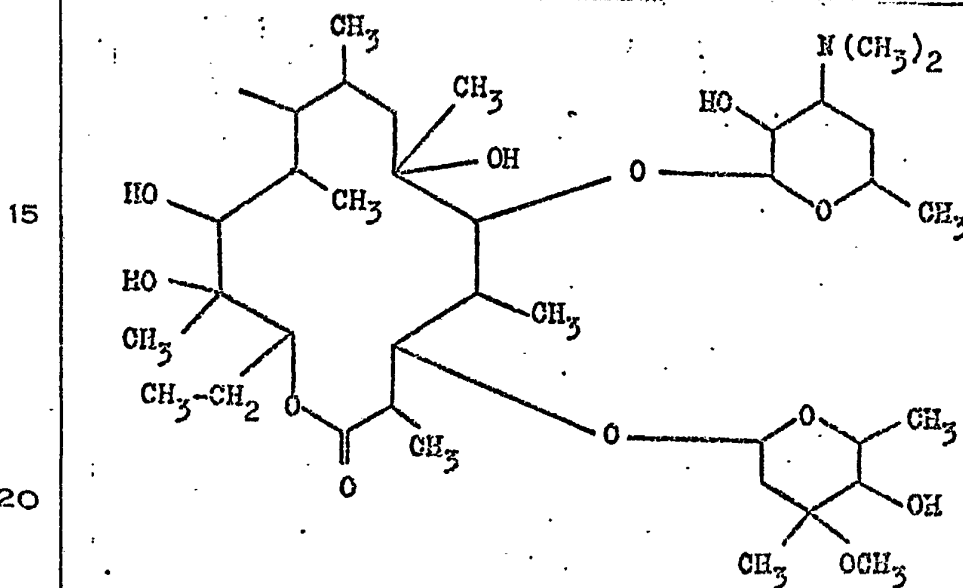
El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevas 9-alcoholamino-eritromicinas de la fórmula general I,



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

En la fórmula general I anterior:

E significa el grupo eritromicilo



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 alcoholeno y 1 a 5 átomos de carbono en el radical alcoxi, el grupo fenilo, el grupo bencilo;

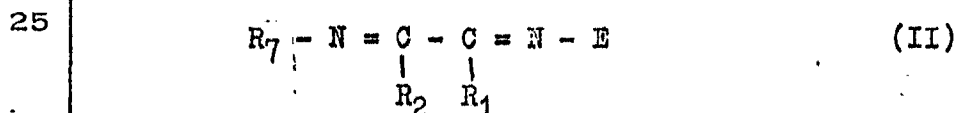
R_2 significa un átomo de hidrógeno, el grupo hidroxilo, un grupo alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono, el grupo fenilo;

1 R₃ significa el grupo amino libre, un grupo monoalcohilami-
 no con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo hidroxialcohilami-
 no de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono,
 un grupo fenilalcohilamino con 1 ó 2 átomos de carbono en
 5 el radical alcohileno, el grupo fenilamino o un grupo hidra-
 zino disustituído en N' con radicales alcoholo con 1 a 3
 átomos de carbono, pudiendo formar los radicales alcoholo
 juntamente con el átomo de nitrógeno situado entre medias
 también un anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miem-
 10 bros, que eventualmente puede estar interrumpido por un áto-
 mo 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 átomos de car-
 bono; además un grupo alcoxialcohilamino, dialcohilaminoal-
 15 cohilamino o carbalcoxialcohilamino con 1 a 3 átomos de car-
 bono en el radical alcoholo y 1 a 4 átomos de carbono en el
 radical alcohileno, un grupo tiazolilamino o piridilamino.

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

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

---Por reducción de una azometina de la fórmula gene-
 ral II



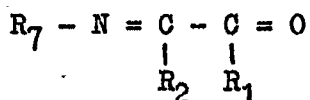
en la que R₁, R₂ y E son como se han definido al comienzo,
 y R₇ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo con
 30 1 a 5 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoholo de cadena

1 recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo fe
nilalcoholo con 1 ó 2 átomos de carbono en el radical alco-
hílico, el radical fenilo, un grupo alcoxialcoholo, dialco-
hílaminoalcoholo, carbalcoxialcoholo, tiazolilo o pirídilo
5 o un grupo amino disustituído con radicales alcoholo con 1
a 3 átomos de carbono, cuyos radicales alcoholo, juntamente
con el átomo de nitrógeno situado entre medias, pueden for-
mar también un anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6
miembros, que eventualmente puede estar interrumpido por un
10 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 átomos de
carbono, o bien mediante hidrógeno en presencia de metales
finamente divididos tales como por ejemplo paladio, platino,
15 níquel Raney, cobalto Raney, en presencia de un disolvente,
por ejemplo de metanol, etanol o dioxano, a temperaturas en-
tre 0° y 150°C y presiones entre 1 y 150 atmósferas, o me-
diante hidruros metálicos tales como borohidruro de litio,
borohidruro de sodio, cianoborohidruro de litio o alcoxialu-
20 miniohidruros de metales alcalinos a temperaturas entre
-25° y +50°C.

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-
25 dos orgánicos o inorgánicos. En calidad de ácidos entran en
consideración por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhí-
drico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido
laurilsulfónico, ácido málico, etc.

Los compuestos de partida de la fórmula general
30 II se obtienen por condensación de eritromicilamina con azo

1 metin-cetonas o -aldehidos de la fórmula general III



5 en la que R_7 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alco-
hilo, un grupo hidroxialcoholo, un grupo fenilalcoholo, el
grupo fenilo, un grupo alcoxialcoholo, dialcoholaminoalcoholo,
10 carbalcoxialcoholo, tiazolilo o piridilo, o un grupo
amino disustituído con grupos alcoholo, pudiendo formar en
este último caso estos radicales alcoholo, juntamente con
el átomo de nitrógeno común, también un anillo heterocíclico,
monocíclico de 5 ó 6 miembros, que eventualmente puede
estar interrumpido por un átomo de oxígeno o de azufre o
15 por otro átomo de nitrógeno, y eventualmente puede estar
sustituído en este otro átomo de nitrógeno con un radical
alcoholo.

La eritromicilamina puede ser preparada por hidro-
genación catalítica de eritromicina-oxima (véase E.H. Massey
y otros, J. Med. Chem. 17, 105 - 107 [1974]).

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

Las investigaciones en cuanto a la actividad anti-
bacteriana se llevaron a cabo de acuerdo con el ensayo de
25 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
87 a 109.

30 Son especialmente bien activos como antibacteria-

1 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*, por ejemplo, las siguientes sustancias:

- 5 N-(3-bencilaminopropil)-eritromicilamina,
N-(3-[2-hidroxiopropilamino]-propil)-eritromicilamina,
N-(2-aminoetil)-eritromicilamina,
N-[2-(morfolinilamino)-etil]-eritromicilamina,
N-[2-(2'-etoxietilamino)-etil]-eritromicilamina,
10 N-[2-(carbometoximetilamino)-etil]-eritromicilamina,
N-[2-(piridil-2-amino)-etil]-eritromicilamina, y
N-[2-(tiazolil-2-amino)-etil]-eritromicilamina.

La toxicidad aguda, determinada en ratones, se encuentra en todos los compuestos precedentemente menciona
15 dos 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:

Ejemplos para la preparación de los compuestos de
20 partida.

Ejemplo A

Producto de condensación de diacetilfenilimina y
eritromicilamina.

25 735 mg de eritromicilamina (0,001 moles) y 160 mg de diacetilmonofenilimina son calentados a reflujo durante 4 horas en 50 ml de etanol absoluto. Una muestra de cromatografía en capa delgada muestra que la eritromicilamina ha reaccionado de modo prácticamente total. El disolvente es eliminado en vacío y el producto vítreo remanente es cromatografiado sobre una columna de óxido de aluminio básico
30

1 con una mezcla eluyente a base de 30 partes de cloruro de metileno y 1 parte de metanol.

Se obtienen 280 mg del producto deseado. ($R_f = 0,7$). Rendimiento: 38% de la teoría, descomposición a partir de 135°C.

$C_{45}H_{75}N_3O_{12}$ (850,23) espectro de masas $M^+ = 849$.

Ejemplo B

N-(1-fenilhidrazono-etiliden)-eritromicilamina

10 1,46 g de eritromicilamina (0,002 moles) y 150 mg de glioxalmonofenilhidrazona (Chem. Ber. 59, 856) son calentados en etanol a 80°C hasta que ya no puede reconocerse por cromatografía en capa delgada nada de producto de partida. (Durante aproximadamente 4 horas). El disolvente es eliminado en vacío y la masa vítrea remanente es cromatografiada sobre una columna de óxido de aluminio básico con una mezcla eluyente a base de 20 partes de cloroformo y 1 parte de metanol. El producto con el máximo valor de R_f es el compuesto deseado.

20 Rendimiento: 600 mg (35% de la teoría), descomposición a 145°C.

$C_{45}H_{76}N_4O_{12}$ (881,25)

Calculado: C 68,14 H 8,71 N 6,35

Encontrado: 67,91 8,70 6,45

25 Análogamente se preparó:

N-(2-metilfenilhidrazono-etiliden)-eritromicilamina

a partir de eritromicilamina y glioxal-metilfenilhidrazona. Punto de fusión: 122-123°C.

30

Ejemplo CN-[2-(tiomorfolinilimino)-etiliden]-7-eritromicilamina

770 mg de N-formilmetilen-eritromicilamina son disueltos en 40 ml de etanol absoluto y son agitados a la temperatura ambiente durante 4 horas con 150 mg de N-amino-tiomorfolina. El disolvente es evaporado en vacío y el residuo es mezclado con 30 ml de éter. Se separan por cristalización 400 mg del producto deseado (45% de la teoría). Rf = 0,7

(óxido de aluminio básico, cloroformo/metanol 30:1)

$C_{43}H_{78}N_4O_{12}$ peso molecular 875,19, encontrado 874 (espectro de masas).

Calculado:	C	59,01	H	8,98	N	6,40	S	3,66
Encontrado:		58,80		9,18		6,44		3,96

Análogamente se prepararon:

a) N-(2-hidrazono-etiliden)-eritromicilamina

con clorhidrato de hidrazina

Punto de fusión: 152-155°C.

b) N-(2-morfolinimino-etiliden)-eritromicilamina

con N-aminomorfolina.

Punto de fusión: 160-165°C.

c) N-[2-(metilpiperazinil-imino)-etiliden]-7-eritromicilamina

con N-aminometilpiperazina.

Punto de fusión: 155-165°C (con descomposición).

d) N-(2-piperidilimino-etiliden)-eritromicilamina

1 con N-amino-piperidina.

Punto de fusión: 127-130°C.

e) N-(2-dimetilhidrazono-etiliden)-eritromicilamina

5 con N,N-dimetilhidrazina.

Punto de fusión: 142-146°C.

f) N- \sphericalangle 2-(tiomorfolinil-S-óxido-imino)-etiliden \sphericalangle -eritromi-
milamina

10 con N-amino-tiomorfolin-S-óxido.

Punto de fusión: 132-138°C.

g) N- \sphericalangle 2-(tiomorfolinil-S,S-dióxido-imino)-etiliden \sphericalangle -eri-
tromicilamina

15 con N-amino-tiomorfolin-S,S-dióxido.

Punto de fusión: 146-149°C

Ejemplo D

20 N- \sphericalangle 2-(3,4,5-trimetoxifenilimino)-etiliden-1 \sphericalangle -eri-
tromicilamina.

770 mg de N-(formilmetilen)-eritromicilamina
(0,001 moles) y 130 mg de trimetoxianilina (0,0012 moles)
son calentados a 80°C en 50 ml de etanol. Después de aproxi-
madamente 9 horas ya no puede detectarse nada de producto de
partida por cromatografía en capa delgada. La solución es
concentrada hasta sequedad por evaporación en vacío, es mez-
clada con aproximadamente 50 ml de éter y se separa por fil-
tración trimetoxianilina en exceso. A continuación, el éter
es eliminado en vacío. La masa vítrea obtenida es cromato-
grafiada en columna con óxido de aluminio básico. Agente de
30

1 elución cloruro de metileno/metanol en la proporción 20 : 1. Se obtiene el producto deseado en forma de sustancia con el valor Rf más elevado.

5 Rendimiento: 390 mg (42%). Punto de descomposición: 160°C.

$C_{48}H_{81}N_3O_{15}$ peso molecular calculado 940,32, encontrado M^+ 939 (espectro de masas)

Calculado:	C	61,31	H	8,70	N	4,47
Encontrado:		60,88		8,82		4,19

10

Ejemplo E

N-[2-(hidroxietilimino)-etiliden-1,7-eritromicilamina

15

Una mezcla de 1 g de N-formilmetilen-eritromicilamina (0,0013 moles) y 85 mg de etanolamina es calentada a 80°C durante 4 horas en 50 ml de etanol. De acuerdo con el cromatograma en capa delgada, el producto de partida ha desaparecido totalmente y se ha formado una nueva sustancia con Rf = 0,65 (óxido de aluminio básico, cloruro de metileno/metanol 30 : 1). El disolvente es eliminado en vacío y el producto bruto obtenido es agitado con una mezcla de partes iguales de éter/éter de petróleo y es filtrado con succión.

20

25

Rendimiento: 760 mg (73% de la teoría). Punto de fusión: 125-130°C.

$C_{41}H_{75}N_3O_{13}$ peso molecular 818,19 encontrado M^+ 817 (espectro de masas).

Calculado:	C	60,18	H	9,25	N	5,14
Encontrado:		60,44		9,29		4,97

30

Análogamente a los Ejemplos D y E se sintetizaron

1 los siguientes derivados:

a) N-(2-metilimino-etiliden)-eritromicilamina

5 a partir de N-formilmetilen-eritromicilamina y metilamina. Punto de fusión: 122°C.

b) N-(2-etilimino-etiliden)-eritromicilamina

a partir de N-formilmetilen-eritromicilamina y etilamina. Punto de fusión: 129-135°C.

10 c) N-(2-isopropilimino-etiliden)-eritromicilamina

a partir de N-formilmetilen-eritromicilamina e isopropilamina. Punto de fusión: 136-140°C.

15 d) N-(2-butylimino-etiliden)-eritromicilamina

a partir de N-formilmetilen-eritromicilamina y butilamina. Punto de fusión: 132-135°C.

e) N-(2-pentylimino-etiliden)-eritromicilamina

20 a partir de N-formilmetilen-eritromicilamina y pentilamina. Punto de fusión: 148-149°C.

f) N-[2-(2'-dimetilaminoetilimino)-etiliden]-eritromicilamina.

25 a partir de N-formilmetilen-eritromicilamina y dimetilaminoetilamina. Punto de fusión: 151-153°C.

g) N-[2-(2'-etoxietilimino)-etiliden]-eritromicilamina

30 a partir de N-formilmetilen-eritromicilamina y etoxietilamina. Punto de fusión: 160°C.

1 h) N-[2-(2-carbometoximetilimino)-etiliden]-7-eritromicilamina

a partir de N-formilmetilen-eritromicilamina y éster metílico de glicina. Punto de fusión: 140°C.

5 i) N-(2-bencilimino-etiliden)-eritromicilamina

a partir de N-formilmetilen-eritromicilamina y bencilamina. Punto de fusión: 164°C.

10 j) N-[2-(α -piridilimino)-etiliden]-7-eritromicilamina

a partir de N-formilmetilen-eritromicilamina y α -aminopiridina. Punto de fusión: 126-130°C.

15 k) N-(2-feniliminó-etiliden)-eritromicilamina

a partir de N-formilmetilen-eritromicilamina y anilina. Punto de fusión: 141-143°C.

20 l) N-[2-(2-tiazolil-2-imino)-etiliden]-7-eritromicilamina

a partir de N-formilmetilen-eritromicilamina y 2-aminotiazol. Punto de fusión: 157-159°C.

25 m) N-(3-etilimino-propiliden)-eritromicilamina

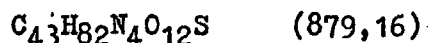
a partir de N-formiletaliden-eritromicilamina y etilamina. Punto de fusión: 134-139°C.

25 Ejemplos para la preparación de los productos finales.Ejemplo 1N-(2-[2-tiomorfolinilamino]-etil)-eritromicilamina.

30 600 mg del producto de condensación a base de N-(formilmetilen)-eritromicilamina con N-aminotiomorfolina

1 (0,0006 moles) son mezclados en porciones con boranato de sodio en 50 ml de metanol, enfriando con hielo, hasta que por cromatografía en capa delgada ya no pueda reconocerse nada de producto de partida. El disolvente es eliminado en vacío, el producto es recogido en agua y extraído por agitación tres veces con cloruro de metileno. Después de secar sobre sulfato de sodio, el disolvente es eliminado en vacío. La purificación se efectúa por cromatografía en columna con óxido de aluminio básico y con una mezcla 15:1 de cloruro de metileno y metanol. Rendimiento: 230 mg (37% de la teoría).

10 Rf = 0,25 (gel de sílice, metanol/dimetilformamida 1:3). El espectro de masas muestra $M^+ = 878$.



15 Calculado: C 58,75 H 9,40 N 6,37
Encontrado: 58,61 9,34 6,48

Análogamente, se sintetizaron:

20 a) N-(2-fenilaminoetil)-eritromicilamina

a partir del producto de condensación de N-(formilmetilen)-eritromicilamina con anilina.

Punto de fusión: 164°C (con descomposición).

25 b) N-(2-[3,4,5-trimetoxifenilamino]-etil)-eritromicilamina

a partir del producto de condensación de N-(formilmetilen)-eritromicilamina y 3,4,5-trimetoxi-anilina. Descomposición > 155°C.

30 c) N-(2-metilaminoetil)-eritromicilamina

por reducción de N-(2-metilimino-etiliden)-eritro

micilamina con boranato de sodio.

Punto de fusión: 128-131°C (con descomposición).

d) N-(2-etilaminoetil)-eritromicilamina

por reducción de N-(2-etilimino-etiliden)-eritromicilamina con boranato de sodio.

Punto de fusión: 124-126°C (con descomposición).

e) N-(2-isopropilaminoetil)-eritromicilamina

por reducción de N-(2-isopropilimino-etiliden)-eritromicilamina con boranato de sodio.

Punto de fusión: 125-128°C (con descomposición).

f) N-(2-butilaminoetil)-eritromicilamina

por reducción de N-(2-butylimino-etiliden)-eritromicilamina con boranato de sodio.

Punto de fusión: 123-127°C (con descomposición).

g) N-(2-pentilaminoetil)-eritromicilamina

por reducción de N-(2-pentylimino-etiliden)-eritromicilamina con boranato de sodio.

Punto de fusión: 120-122°C (con descomposición).

h) N-[2-(2'-hidroxietilamino)-etil]-eritromicilamina

por reducción de N-[2-(2'-hidroxietilimino)-etiliden]-eritromicilamina con boranato de sodio.

Punto de fusión: 129-131°C (con descomposición).

i) N-[2-(2'-dimetilaminoetilamino)-etil]-eritromicilamina

por reducción de N-[2-(2'-dimetilaminoetilimino)-

1 -etiliden γ -eritromicilamina con boranato de sodio.

Punto de fusión: 127-132°C (con descomposición).

5 j) N-[2-(carbometoximetilamino)-etil γ -eritromicilamina

por reducción de N-[2-(carbometoximetilimino)-etiliden γ -eritromicilamina con boranato de sodio.

Punto de fusión: 131-134°C (con descomposición).

10 k) N-(2-bencilaminoetil)-eritromicilamina

por reducción de N-(2-benciliminoetiliden)-eritromicilamina con boranato de sodio.

Punto de fusión: 120-130°C (con descomposición).

15 l) N-[2-(piridil-2-amino)-etil γ -eritromicilamina

por reducción de N-[2-(piridil-2-imino)-etiliden γ -eritromicilamina con boranato de sodio.

Punto de fusión: 130-133°C (con descomposición).

20 m) N-[2-(tiazolil-2-amino)-etil γ -eritromicilamina

por reducción de N-[2-(tiazolil-2-imino)-etiliden γ -eritromicilamina con boranato de sodio.

Punto de fusión: 126-130°C (con descomposición).

25 n) N-[2-(fenilhidrazino)-etil γ -eritromicilamina

por reducción de N-[2-(fenilhidrazono)-etiliden γ -eritromicilamina con boranato de sodio.

Punto de fusión: 135-139°C (con descomposición).

30 o) N-[2-(N,N-metilfenilhidrazino)-etil γ -eritromicilamina

por reducción de N-[2-(N,N-metilfenilhidrazono)-etiliden γ -eritromicilamina con boranato de so-

1

dio.

Punto de fusión: 132-136°C (con descomposición).

p) N-[2-(hidrazino)-etil]-7-eritromicilamina

5

por reducción de N-[2-(hidrazino)-etilideno]-7-eritromicilamina con boranato de sodio.

Punto de fusión: 139-142°C (con descomposición).

q) N-[2-(morfolinilamino)-etil]-7-eritromicilamina

10

por reducción de N-[2-(morfolinilimino)-etilideno]-7-eritromicilamina con boranato de sodio.

Punto de fusión: 133-137°C (con descomposición).

r) N-[2-(metilpiperazinilamino)-etil]-7-eritromicilamina

15

por reducción de N-[2-(metilpiperazinilimino)-etilideno]-7-eritromicilamina con boranato de sodio.

Punto de fusión: 128-133°C (con descomposición).

s) N-[2-(piperidinilamino)-etil]-7-eritromicilamina

20

por reducción de N-[2-(piperidinilimino)-etilideno]-7-eritromicilamina con boranato de sodio.

Punto de fusión: 135-137°C (con descomposición).

t) N-[2-(N,N-dimetilhidrazino)-etil]-7-eritromicilamina

25

por reducción de N-[2-(N,N-dimetilhidrazono)-etilideno]-7-eritromicilamina con boranato de sodio.

Punto de fusión: 138°C (con descomposición).

u) N-(3-etilaminopropil)-eritromicilamina

30

por reducción de N-(3-etiliminopropilideno)-eritromicilamina

micilamina con boranato de sodio.

Punto de fusión: 100-120°C (con descomposición).

Ejemplo 2

N-[2-(2'-etoxietilamino)-etil]-eritromicilamina

A una solución de 1,64 g (0,002 moles) de N-[2-(2'-etoxietilamino)-etilideno]-eritromicilamina en 50 ml de metanol se añade borohidruro de sodio en porciones, enfriando con hielo, hasta que se haya efectuado la reacción total según el cromatograma en capa delgada. El disolvente es separado por destilación en vacío, el residuo es mezclado con agua y extraído con cloruro de metileno. Después de secar sobre sulfato de sodio y concentrar por evaporación, el producto deseado es purificado por cromatografía en columna (óxido de aluminio básico; cloruro de metileno/metanol = 15 : 1). Rendimiento: 0,92 g (56% de la teoría). Punto de fusión: 124-127°C (con descomposición).

$C_{43}H_{83}N_2O_{12}$ (820,15)

Calculado: C 62,97 H 10,20 N 3,41

Encontrado: 63,06 10,27 3,29

El mismo rendimiento se obtuvo también utilizando borohidruro de litio y cianoborohidruro de litio.

Análogamente, se prepararon los siguientes compuestos:

a) N-[2-(2'-dimetilaminoetilamino)-etil]-eritromicilamina

por reducción de N-[2-(2'-dimetilaminoetilimino)-etilideno]-eritromicilamina con borohidruro de sodio. Punto de fusión: 127-132°C (con descomposición).

1 b) N-[2-(carbometoximetilamino)-etil]-7-eritromicilamina

por reducción de N-[2-(carbometoximetilimino)-etilideno]-7-eritromicilamina con borohidruro de sodio.

Punto de fusión: 131-134°C (con descomposición).

5

c) N-[2-(piridil-2-amino)-etil]-7-eritromicilamina

por reducción de N-[2-(piridil-2-imino)-etilideno]-7-eritromicilamina con borohidruro de sodio.

Punto de fusión: 130-133°C (con descomposición).

10

d) N-[2-(tiazolil-2-amino)-etil]-7-eritromicilamina

por reducción de N-[2-(tiazolil-2-imino)-etilideno]-7-eritromicilamina con borohidruro de sodio.

Punto de fusión: 126-130°C (con descomposición).

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.

20

25

30

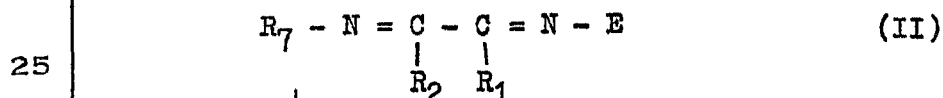
1 el grupo fenilo, el grupo bencilo; R_2 significa un átomo de hidrógeno, el grupo hidroxilo, un grupo alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono, el grupo fenilo; R_3 significa el grupo amino libre, un grupo monoal-

5 cohilamino con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo hidroxialcohilamino de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo fenilalcohilamino con 1 ó 2 átomos de carbono en el radical alcoholeno, el grupo fenilamino, o un

10 grupo hidrazino disustituído en N' con radicales alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, pudiendo formar los radicales alcoholo juntamente con el átomo de nitrógeno situado entre 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 ni-

15 trógeno y eventualmente puede estar sustituido en este otro átomo de nitrógeno con un radical alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono; un grupo alcoxialcohilamino, dialcohilaminoalcohilamino o carbalcoxialcohilamino con 1 a 3 átomos de carbono en el radical alcoholo y 1 a 4 átomos de carbono en el

20 radical alcoholeno, un grupo tiazolilamino o piridilamino, y de sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se reduce una azometina de la fórmula general II



en la que R_1 , R_2 y E son como se han definido al comienzo y R_7 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo, un grupo hidroxialcoholo de cadena recta o ramificada, un grupo fenilalcoholo, el grupo fenilo, un grupo alcoxialco-

30

1 hilo, dialcoholaminoalcoholo, carbalcoxialcoholo, tiazolilo
o piridilo o un grupo amino disustituido con radicales alco
5 hilo o un grupo amino heterocíclico monocíclico que eventual
mente contiene un átomo de azufre, oxígeno o nitrógeno adi-
cional, que puede estar sustituido en el átomo de nitrógeno
adicional además con un radical alcoholo; y porque los com-
puestos de la fórmula general I obtenidos son transformados
en caso deseado en sus sales por adición de ácido con ácidos
orgánicos o inorgánicos.

10 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
caracterizado porque la reducción se efectúa mediante hidró-
geno activado en presencia de un disolvente a temperaturas
entre 0 y 150°C y presiones entre 1 y 150 atmósferas.

15 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª,
caracterizado porque el hidrógeno es activado con ayuda de
paladio, platino, níquel Raney o cobalto Raney.

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

20 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, ca-
racterizado por la utilización de borohidruro de litio, bo-
rohidruro de sodio, cianoborohidruro de litio, alcoxialumi-
niohidruros de metales alcalinos en calidad de hidruros me-
tálicos.

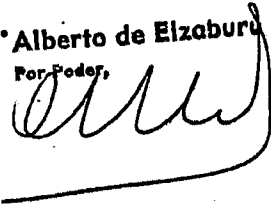
25 6ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas
9-alcoholamino-eritromicinas.

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

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

5 Madrid, 03 JUN 1977

-P.A. Alberto de Elizaburu
Por Poder,



10

15

20

25