

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



22 FEB 1978
CONCEDIDA

459469
FECHA DE PRESENTACION
3 JUN. 1977

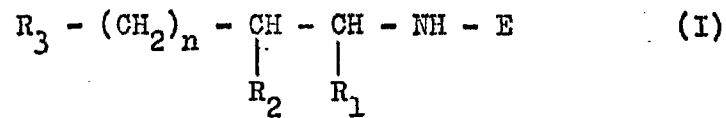
PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
P 25 15 078.1	7-4-75	Rep. Fed. Al.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07H 17/08//A61K 31/7	No 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 Case 5/660I (Verfahren b) Div. I		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Biberach an der Riss, República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Bernd Wetzel, Dr. Eberhard Woitun, Dr. Roland Maier, Dr. Wolfgang Reuter, Dr. Hanns Goeth y Dr. Uwe Lechner		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 64.318)		

1

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

5



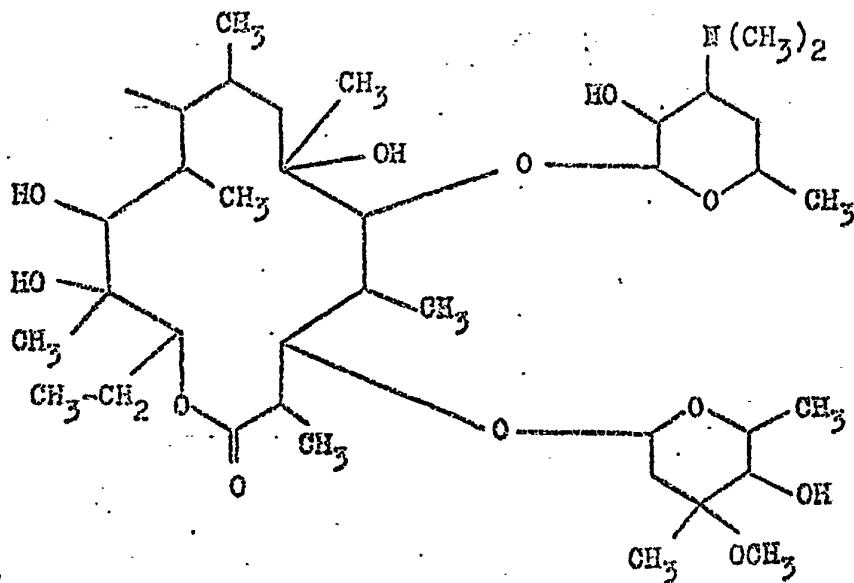
10

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

En la fórmula general I anterior:

E significa el grupo eritromicilo

15



20

25

30

R_1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de car-

1 bono, 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;

5 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;

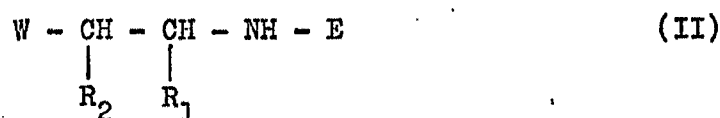
R_3 significa el grupo amino libre; y

n significa los números 0 ó 1.

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

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

15 Por reducción catalítica de una ciano- o nitro-alcoholamino-eritromicina de la fórmula general II,



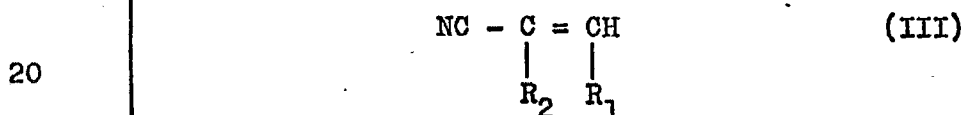
20 en la que R_1 , R_2 y E son como arriba se han definido y W posee el significado de un grupo ciano o nitro, - obteniéndose, en el caso de que W represente un grupo ciano, los compuestos de la fórmula general I, en la que n significa el número 1, y en el caso de que W represente el grupo nitro, los compuestos de la fórmula general I, en la que n es 0.

30 La reducción se efectúa mediante hidrógeno

1 en presencia de metales finamente divididos tales como paladio, platino, níquel Raney o cobalto Raney, en un disolvente, por ejemplo agua, metanol, etanol, di
 5 xano o tetrahidrofurano, a temperaturas entre 0° y -- 150°C y presiones entre 1 y 150 atmósferas.

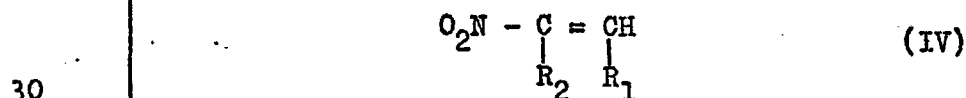
Los compuestos de la fórmula general I pueden ser transformados eventualmente de modo posterior -- en sus sales por adición de ácido fisiológicamente -- compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos. En ca
 10 lidad de ácidos entran en consideración por ejemplo -- ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúri-- co, ácido acético, ácido cítrico, ácido laurilsulfóni-- co, ácido málico, etc.

15 Las sustancias de partida de la fórmula general II, en la que W significa el grupo ciano, pueden obtenerse mediante reacción por adición de nitrilos insaturados de la fórmula general III,



con eritromicilamina (véase R. Ryden y otros, J. Med. Chem. 16, 1059 - 1060 [1973]).

25 Las sustancias de partida de la fórmula general II, en la que W representa el grupo nitro, se obtienen mediante reacción por adición de nitroalcohi-- lenos insaturados de la fórmula general IV



1 con eritromicilamina.

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

5 Los compuestos de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas; especialmente son activos contra bacterias gram-positivas y - - gram-negativas.

10 Las investigaciones en cuanto a la actividad antibacteriana 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 76 y 87 a 109.

15 Son especialmente bien activos como antibacterianos 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:

20 N-(2-aminoetil)-eritromicilamina.

N-(2-aminopropil)-eritromicilamina.

25 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.

30 Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle:

1 Ejemplos para la preparación de los compuestos de par
tida.

Ejemplo A

5 N-(2-nitroetil)-eritromicilamina

7,34 g de eritromicilamina (0,01 moles) son disueltos en 100 ml de etanol absoluto y, enfriando con hielo, se añaden gota a gota 750 mg (0,012 moles) de nitroetileno, disueltos en 20 ml de etanol. Se agita a 0°C durante media hora y a continuación se elimina el disolvente en vacío. El residuo puede ser recristalizado en pequeñas porciones en acetato de etilo/éter de petróleo 1:3. Rendimiento: 7,8 g (96%). -- Punto de fusión: 120°C (con descomposición).

15 $C_{39}H_{73}N_3O_{14}$

Calculado: C 57,97 H 9,11 N 5,20

Encontrado: 57,60 9,12 4,95

Análogamente, se prepararon:

20

a) N-(1-metil-2-nitro-7-etil)-eritromicilamina

a partir de eritromicilamina y 1-nitro-propeno. --
Punto de descomposición 110-115°C.

25

b) N-(2-nitro-propil)-eritromicilamina

a partir de eritromicilamina y 2-nitro-propeno. --
Punto de descomposición: 120°C.

30

c) N-(2-nitro-1-fenil-7-etil)-eritromicilamina

1 a partir de eritromicilamina y nitroestireno. Punto de fusión: 145-150°C.

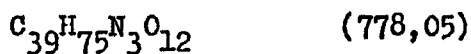
5 Ejemplos para la preparación de los productos finales

Ejemplo 1

N-(2-aminoetil)-eritromicilamina.

10 1 g de N-(2-nitroetil)-eritromicilamina -- (0,0013 moles) son hidrogenados en 50 ml de etanol a una presión de hidrógeno de 3 atmósferas y con 500 mg de dióxido de platino en calidad de catalizador en un tubo bomba hasta el final de la absorción de hidrógeno.

15 Se separa por filtración del catalizador y se concentra por evaporación hasta sequedad. Mediante cromatografía en columna (óxido de aluminio básico; - cloroformo/metanol = 10 + 1) se obtiene el producto deseado en forma cristalina. Rf = 0,1, rendimiento --
20 600 mg (60% de la teoría). Punto de fusión: 130-135°C, (con descomposición).



Calculado: C 60,20 H 9,72 N 5,40

Encontrado: 60,20 9,77 5,08

25

Análogamente, a partir de los correspondientes compuestos nitrados, se sintetizaron:

a) N-(2-amino-1-metil-7-etil)-eritromicilamina

30

Punto de fusión: 127-130°C (con descomposición).

1 b) N-(2-amino-propil)-eritromicilamina

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

5 c) N-(1-fenil-2-amino7-etil)-eritromicilamina

Punto de fusión: 146-150°C (con descomposición).

Ejemplo 2

10 N-(3-aminopropil)-eritromicilamina.

1,58 g (0,002 moles) de N-(2-cianoetil)-eritromicilamina son disueltos en 200 ml de amoníaco metanólico e hidrogenados durante 4 horas en presencia de 1,0 g de níquel Raney en un autoclave a 90°C y con una presión de hidrógeno de 100 atmósferas.

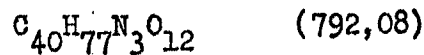
15 Tras separar el catalizador por filtración se elimina el disolvente en vacío y el residuo se disuelve en ácido acético al 50%. El níquel combinado en forma compleja es precipitado en forma de sulfuro de níquel por introducción de sulfuro de hidrógeno en la solución tamponada con acetato de sodio. Se filtra con succión el precipitado de sulfuro, se ajusta al producto filtrado a pH 7,3 con lejía de sosa 2 N y se extrae tres veces con cloruro de metileno, que es desechado. A continuación se ajusta a 10 el valor del pH de la solución y se extrae de nuevo tres veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas son reunidas, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas por evaporación. El residuo remanente es recristalizado en una mezcla de éter/éter de petróleo. Cristales blan-

20

25

30

1 cos. Rendimiento: 1,16 g (73% de la teoría). Punto de fusión: 120-125°C.



5 Calculado: C 60,65 H 9,80 N 5,31

Encontrado: 60,50 9,92 5,22

De manera análoga, se prepararon los siguientes compuestos:

10 a) N-(/3-amino-2-metil/)-propil)-eritromicilamina

a partir de N-(2-cianopropil)-eritromicilamina e hidrógeno activado catalíticamente.

Punto de fusión: 115-118°C.

15 b) N-(/3-amino-1-metil/)-propil)-eritromicilamina

a partir de N-(/2-ciano-1-metil/)-etil)-eritromicilamina e hidrógeno activado catalíticamente.

Punto de fusión: 128-132°C.

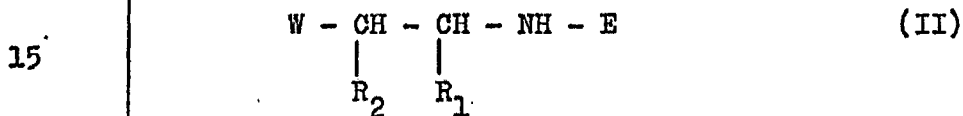
20 c) N-(/3-amino-1-fenil/)-propil)-eritromicilamina

a partir de N-(/2-ciano-1-fenil/)-etil)-eritromicilamina e hidrógeno activado catalíticamente.

25 Punto de fusión: 135-140°C.

30 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 do-

1 R_1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo
 de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de car-
 5 bono, un grupo alcoxi-alcoholo con 1 a 3 átomos de car-
 bono en el radical alcoholeno y 1 a 5 átomos de carbo-
 no 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 ramifi-
 cada con 1 a 3 átomos de carbono, el grupo fenilo; R_3
 significa el grupo amino libre; y n significa los nú-
 10 meros 0 ó 1, y de sus sales por adición de ácido con
 ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque
 se reduce catalíticamente una ciano- o nitro-alcohila-
 mino-eritromicina de la fórmula general II,



en la que R_1 , R_2 y E son como se han definido arriba
 y W posee el significado de un grupo ciano o nitro, --
 en presencia de un disolvente a temperaturas entre 0
 20 y 150°C y presiones entre 1 y 150 atmósferas, para --
 formar un compuesto de la fórmula I, en la que n es --
 el número 1, si W representa el grupo ciano, o el nú-
 mero 0, si W significa el grupo nitro; y porque los --
 25 compuestos de la fórmula general I obtenidos son --
 transformados en caso deseado en sus sales por adi- --
 ción de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación
 1ª, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo
 30 con hidrógeno en presencia de paladio, platino, níquel

1 Raney, cobalto Raney, etc.

3ª.- Procedimiento para la preparación de
nuevas 9-alcoholamino-eritromicinas.

5

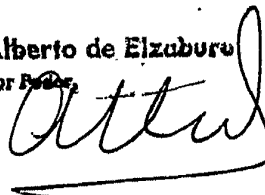
Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede y para los fines que se han especificado.

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

10

Madrid, 03 JUN 1977

P.A. Alberto de Elizaburo
Por Poderes.



15

F C M

20

25

