



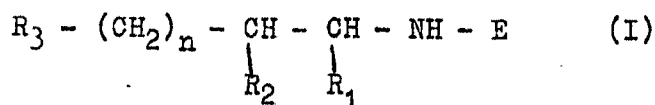
ES (10) ES (11) 459474 (10) AT  
FECHA DE PRESENTACION  
03 JUN 1977

22 FEB. 1978

CONCEDIDA  
PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
P 25 15 078.1	7-4-75	Rep. Fed. Alemana
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07H17/08 // A61K31/71	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 5/660 VI (Verfahren h) Div. VI		
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.- 64.323)		

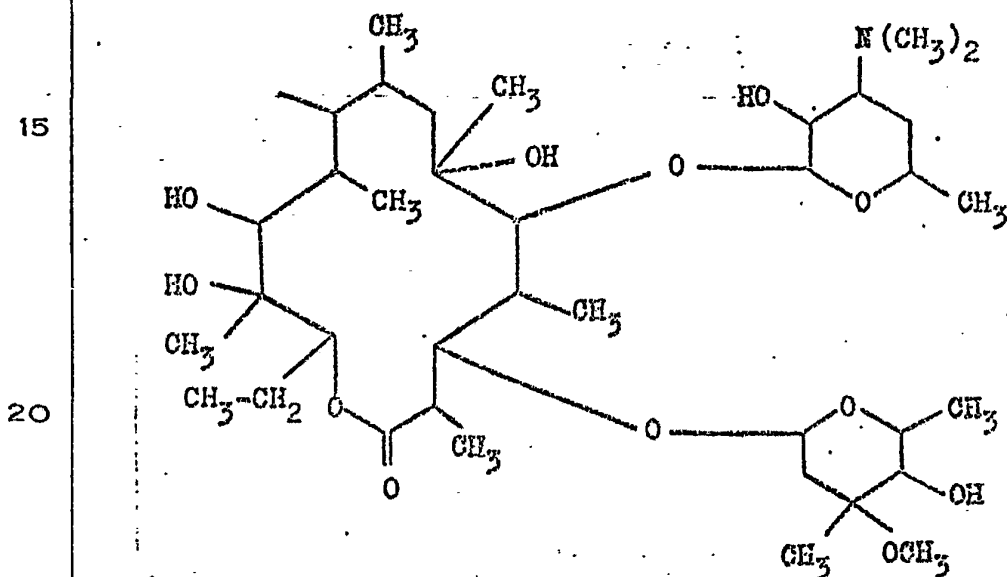
1 El invento concierne a un procedimiento para la  
preparación de nuevas 9-alcoholamino-eritromicinas de la  
fórmula general I,



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



30  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de ca-  
dena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono, un gru-  
po alcóxialcoholo con 1 a 3 átomos de carbono en el radical

1 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 alcoholilo de cadena recta o ramificada con 1 a 3 áto-  
5 mos de carbono, el grupo fenilo;

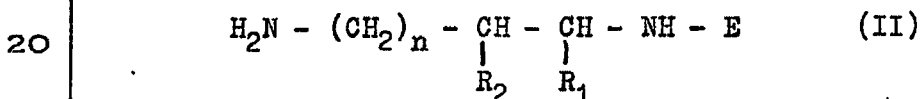
$R_3$  significa un grupo acilamino alifático con 1 a 5 átomos  
de carbono sustituido eventualmente con el grupo fenilo, el  
grupo benzoilamino, cuyo radical fenilo puede estar sustitui-  
do eventualmente con el grupo metoxi, un átomo de halógeno  
10 o un radical carboxi, el grupo para-tolilsulfonamino;

$n$  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.

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

Por reacción de una aminoalcohilemino-eritromici-  
na de la fórmula general II,

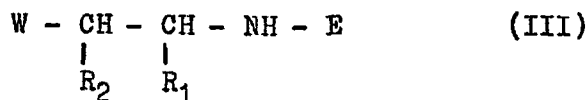


en la que  $R_1$ ,  $R_2$ , E y  $n$  son como se han definido al comien-  
zo, con agentes de acilación. Como agentes de acilación  
25 son apropiados halogenuros de ácidos, anhídridos de ácidos,  
acetales de amidas de ácidos o aminal-ésteres de ácidos de  
los correspondientes ácidos carboxílicos alifáticos, arali-  
fáticos o aromáticos; la reacción se lleva a cabo eventual-  
mente en presencia de un agente fijador de halogenuros de  
30 hidrógeno.

1 La reacción se efectúa en un disolvente orgánico  
inerte a temperaturas entre -20 y +50°C., preferiblemente  
entre -5 y +10°C. Como disolventes son apropiados éteres,  
tales como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, cloruro  
5 de metileno, o hidrocarburos aromáticos.

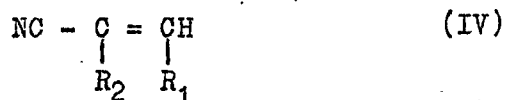
Los compuestos de la fórmula general I pueden ser  
transformados eventualmente de modo posterior en sus sales  
por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos  
orgánicos o inorgánicos. En calidad de ácidos entran en  
10 consideración por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhí-  
drico,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

Los compuestos de partida de la fórmula general  
II se obtienen por reducción de una ciano- o nitro-alcohila-  
15 mino-eritromicina de la fórmula general III



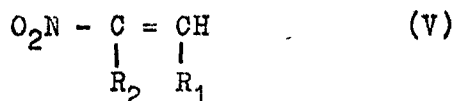
20 en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y E son como arriba se han definido y W  
posee el significado de un grupo ciano o nitro, por medio  
de hidrógeno activado, por ejemplo en presencia de metales  
finamente divididos tales como paladio, platino o níquel  
Raney.

25 Las sustancias de partida de la fórmula general  
III, en la que W significa el grupo ciano, pueden obtenerse  
mediante reacción por adición de nitrilos insaturados de la  
fórmula general IV,  
30



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

Las sustancias de partida de la fórmula general III, en la que W representa el grupo nitro, se obtienen mediante reacción por adición de nitroalcohenos insaturados de la fórmula general V,



15 con eritromicilamina.

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. Chem. 17, 105 - 107 [1974]).

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

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.

30 Son especialmente bien activos como antibacteriana-

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-formilaminopropil)-eritromicilamina,  
N-(2-tosilaminoetil)-eritromicilamina,

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

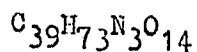
Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle:

15 Ejemplos para la preparación de los compuestos de partida.

Ejemplo A

N-(2-nitroetil)-eritromicilamina

20 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  $0^{\circ}\text{C}$  durante media hora y a continuación se elimina el disolvente en vacío. El  
25 residuo puede ser recristalizado en pequeñas porciones en acetato de etilo/éter de petróleo 1:3. Rendimiento: 7,8 g (96%). Punto de fusión:  $120^{\circ}\text{C}$  (con descomposición).



1 Calculado: C 57,97 H 9,11 N 5,20  
Encontrado: 57,60 . 9,12 4,95

Análogamente, se prepararon:

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

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

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

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

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

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

Ejemplo B

N-(2-aminoetil)-eritromicilamina.

20 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.

25 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 600 mg (60% de la teoría). Punto de fusión: 130-135°C, (con descomposición).

30  $C_{39}H_{75}N_3O_{12}$  (778,05)

1	Calculado:	C	60,20	H	9,72	N	5,40
	Encontrado:		60,20		9,77		5,08

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

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

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

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

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

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

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

15 Ejemplo C

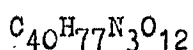
N-(3-amiropropil)-eritromicilamina.

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.

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

1 del pH de la solución y se extrae de nuevo tres veces con  
cloruro de metileno. Las fases orgánicas son reunidas, se-  
cadas sobre sulfato de sodio y concentradas por evaporación.

5 El residuo remanente es recristalizado en una mezcla de  
éter/éter de petróleo. Cristales blancos. Rendimiento:  
1,16 g (73% de la teoría). Punto de fusión: 120-125°C.



(792,08)

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

Encontrado: 60,50 9,92 5,22

10 De manera análoga, se prepararon los siguientes  
compuestos:

a) N-( $\sqrt{3}$ -amino-2-metil $\sqrt{7}$ -propil)-eritromicilemina

15 a partir de N-(2-cianopropil)-eritromicilemina e hidró-  
geno activado catalíticamente.

Punto de fusión: 115-118°C.

b) N-( $\sqrt{3}$ -amino-1-metil $\sqrt{7}$ -propil)-eritromicilemina

20 a partir de N-( $\sqrt{2}$ -ciano-1-metil $\sqrt{7}$ -etil)-eritromicilamina  
e hidrógeno activado catalíticamente.

Punto de fusión: 128-132°C.

c) N-( $\sqrt{3}$ -amino-1-fenil $\sqrt{7}$ -propil)-eritromicilamina

25 a partir de N-( $\sqrt{2}$ -ciano-1-fenil $\sqrt{7}$ -etil)-eritromicilamina  
e hidrógeno activado catalíticamente.

Punto de fusión: 135-140°C.

30

1 Ejemplos para la preparación de los productos finales.

Ejemplo 1

N-(3-acetamidopropil)-eritromicilamina.

5 A una solución de 0,79 g (0,001 moles) de N-(3-aminopropil)-eritromicilamina en 25 ml de éter absoluto se añaden gota a gota con agitación 0,078 g (0,001 mol) de cloruro de acetilo, disueltos en 10 ml de éter absoluto, siendo mantenida la temperatura entre 0 y +5°C por enfriamiento.  
 10 Precipita inmediatamente un precipitado cristalino.

La mezcla de reacción es agitada durante 1 hora más a +5°C, a continuación es mezclada con agua y alcalinizada con enfriamiento y vigorosa agitación (pH 10).

15 Tras separar la fase en éter, la fase acuosa es extraída tres veces más con éter. Las fases orgánicas reunidas son secadas sobre sulfato de sodio y concentradas por evaporación. Por cromatografía en columna (óxido de aluminio básico; cloroformo/metanol = 20 + 1), tras eliminar el agente eluyente, se obtiene el producto deseado en forma cristalina. Rendimiento: 0,47 g (56% de la teoría). Punto de  
 20 fusión: 104-107°C.

	$C_{42}H_{79}N_3O_{13}$	(834,12)			
Calculado:	C	60,48	H	9,55	N 5,04
Encontrado:		60,30		9,60	4,97

25 De manera análoga se obtuvieron los siguientes compuestos:

a) N-(3-formamidopropil)-eritromicilamina

a partir de N-(3-aminopropil)-eritromicilamina y dimetilformamido-diethylacetal. Punto de fusión: 116-120°C.

1 b) N-(2-acetamidoetil)-eritromicilamina

a partir de N-(2-aminoetil)-eritromicilamina y cloruro de acetilo. Punto de fusión: 124-130°C.

5 c) N-(2-benzamidoetil)-eritromicilamida

a partir de N-(2-aminoetil)-eritromicilamina y cloruro de benzoilo. Punto de fusión: 146-155°C.

10 d) N-(2-orto-metoxi-7-benzamidoetil)-eritromicilamina

a partir de N-(2-aminoetil)-eritromicilamina y cloruro de orto-metoxibenzoilo. Punto de fusión: descomposición > 140°C.

15 e) N-(2-orto-carboxi-7-benzamidoetil)-eritromicilamina


a partir de N-(2-aminoetil)-eritromicilamina y anhídrido de ácido ftálico. Punto de fusión con descomposición: 265°C.

20 f) N-(2-2,4-dicloro-7-benzamidoetil)-eritromicilamina

a partir de N-(2-aminoetil)-eritromicilamina y cloruro de 2,4-diclorobenzoílo. Punto de fusión: descomposición a partir de 150°C.

25 g) N-(2-2,6-dicloro-7-fenilacetamidoetil)-eritromicilamina

a partir de N-(2-aminoetil)-eritromicilamina y cloruro de (2,6-dicloro)-fenilacetilo. Descomposición a partir de 142°C.



30

Ejemplo 2N-(para-toluenosulfonamidopropil)-eritromicilamina

A una solución de 0,79 g (0,001 moles) de N-(3-aminopropil)-eritromicilamina y 0,7 g (0,001 moles) de trietilamina en 25 ml de éter absoluto se añaden gota a gota con agitación 0,19 g (0,001 moles) de cloruro de ácido para-toluenosulfónico, disueltos en 10 ml de éter absoluto, manteniéndose la temperatura entre 0 y +5°C.

Precipita un precipitado cristalino. La mezcla de reacción es agitada a +5°C durante 1 hora más. Se filtra con succión, la fase en éter se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación.

El residuo sólido es recristalizado en una mezcla de éter/éter de petróleo. Rendimiento: 0,53 g (57% de la teoría). Punto de fusión; a partir de 140°C (con descomposición).

$C_{47}H_{83}N_3O_{14}S$  (946,27)

Calculado: C 59,66 H 8,84 S 3,39

Encontrado: 59,58 8,89 3,50

De modo análogo se obtuvo el siguiente compuesto:

N-(para-toluenosulfonilamidoetil)-eritromicilamina

a partir de N-(2-aminoetil)-eritromicilamina y cloruro de para-toluenosulfonilo. Punto de fusión: 136-138°C (con descomposición).

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 adul-

1 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 a 4 g, y la dosis diaria preferi-  
da es de 1 a 2 g.

5

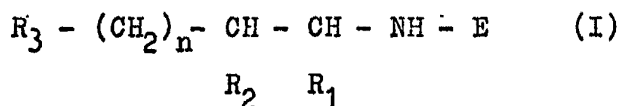
### REIVINDICACIONES

10

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

15

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

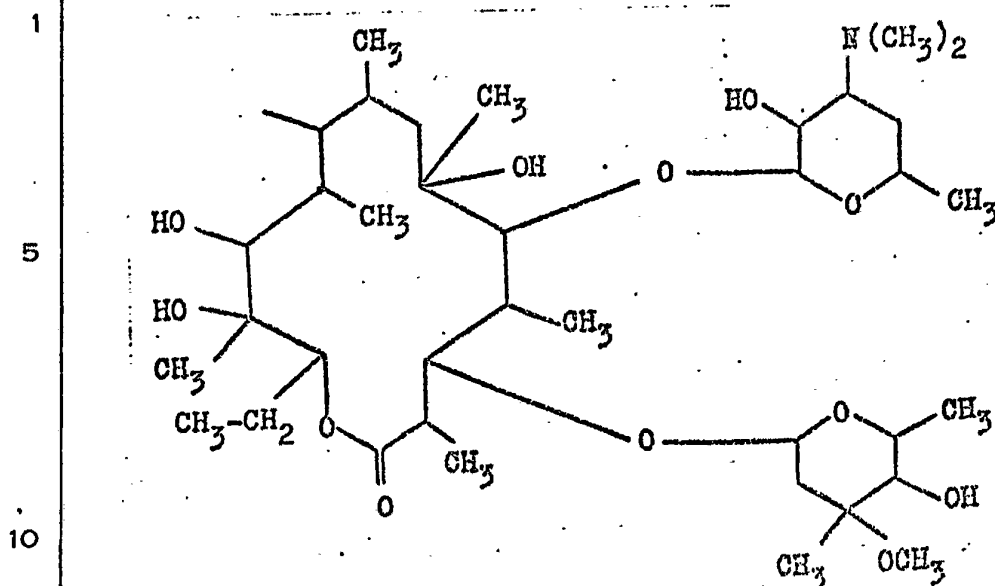


20

en la que E significa el grupo eritromicilo

25

30



15

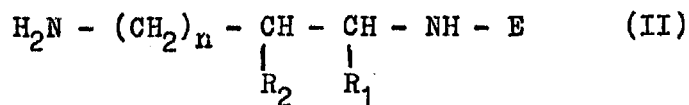
20

25

30

*MS*

$R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxi-alcoholo 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;  $R_3$  significa un grupo scilamino alifático con 1 a 5 átomos de carbono sustituido eventualmente con el grupo fenilo, el grupo benzoilamino, cuyo radical fenilo puede estar sustituido eventualmente con el grupo metoxi, un átomo de halógeno o un radical carboxi, el grupo para-tolilsulfonamino; y  $n$  significa los números 0 ó 1, y de sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se somete a acilación una aminoalcoholamino-eritromicina de la fórmula general II,



en la que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ , E y n son como arriba se han definido, en un disolvente orgánico inerte a temperaturas entre  $-20^\circ$  y  $+50^\circ\text{C}$ ; 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.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la acilación se efectúa con halogenuros de ácidos, anhídridos de ácidos, acetales de amidas de ácidos, aminal-ésteres de ácidos.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado por la utilización de un agente fijador de halogenuros de hidrógeno.

4ª.- "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 quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 03. JUN 1977

P. A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poder.

