



ES	459475	A1
FECHA DE PRESENTACION		
03. JUN. 1977		

**PATENTE DE INVENCION**

22 FEB 1978  
**CONCEDIDA**

<b>50</b> PRIORIDADES:	<b>52</b> FECHA	<b>53</b> PAIS
<b>51</b> NUMERO		
P 26 06 663.7	19-2-76	Rep.Fed.A1.

<b>47</b> FECHA DE PUBLICIDAD	<b>51</b> CLASIFICACION INTERNACIONAL	<b>62</b> PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07H 17/08   A61K 31/71	Nº 446.496

<b>54</b> TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 9-ALCOHILAMINO-ERITROMICINAS"

<b>71</b> SOLICITANTE (S)
DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG Case 5/660 VII (Verfahren i) Div VII

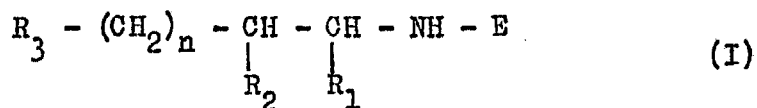
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Biberach an der Riss, República Federal Alemana

<b>72</b> INVENTOR (ES)
Dr. Bernd Wetzel, Dr. Eberhard Weitun, Dr. Roland Maier, Dr. Wolfgang Reuter, Dr. Hanns Goeth y Dr. Uwe Lechner

<b>73</b> TITULAR (ES)

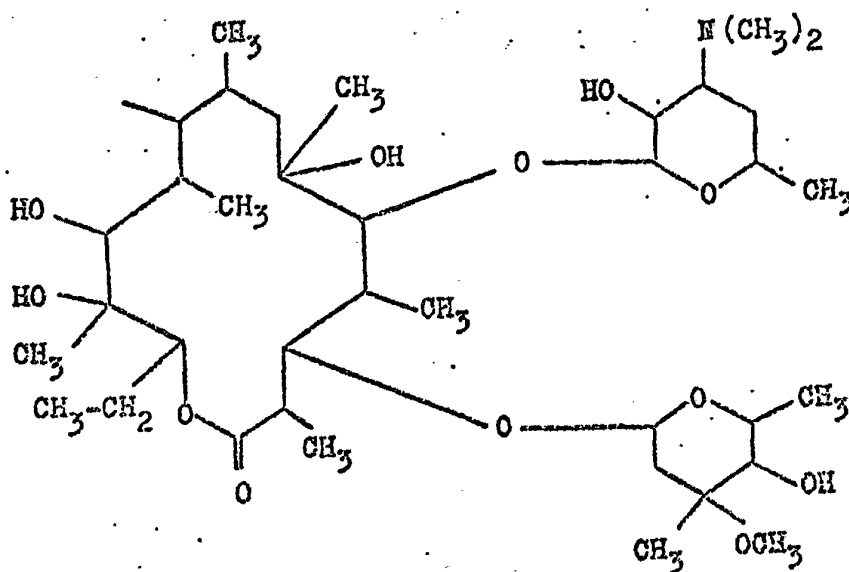
<b>74</b> REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 64.324)

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 y a  
un procedimiento para la preparación de estos compuestos.

10 En la fórmula general I anterior:  
E significa el grupo eritromicilo



25  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de ca-  
dena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono, un gru-  
po 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;

30  $R_2$  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, el grupo fenilo;

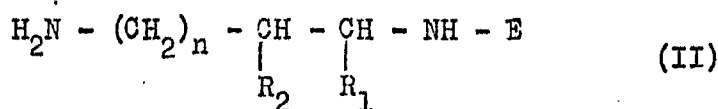
R<sub>3</sub> significa el grupo  $\begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{-N=C} \\ \diagdown \\ \text{NH}_2 \end{array}$  ;

n significa los números 0 ó 1.

5 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:

10 Por reacción de una aminoalcoholamino-eritromicina de la fórmula general II,

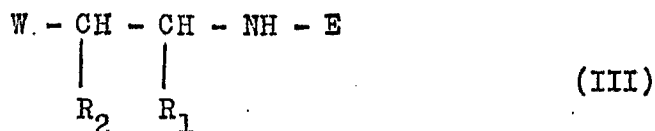


15 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, E y n son como se han definido arriba, con agentes de guanidinación. Como tales son apropiados por ejemplo 1-guanil-3,5-dimetilpirazol, sales de S-alcoholisourea o de O-alcoholisourea. La reacción se efectúa preferiblemente en un disolvente polar, por ejemplo en metanol, etanol, dioxano, tetrahidrofurano o en mezclas de estos di-  
20 solventes con agua a temperaturas entre -25 y + 100°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 ácidos orgánicos o inorgánicos. En calidad de ácidos entran en con-  
25 sideración por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido lauril sulfónico, ácido málico, etc.

Los compuestos de partida de la fórmula general II se obtienen por reducción de una ciano- o nitro-alcoholamino-  
30 -eritromicina de la fórmula general III

1



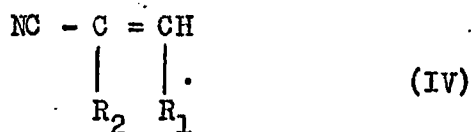
5

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.

10

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,

15

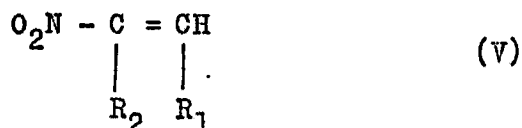


con eritromicilamina (véase R. Ryden y otros, J. Med. Chem. 16, 1059 - 1060 [1973]).

20

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

25



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]).

30

Los compuestos de la fórmula general I poseen va-

1 liosas propiedades farmacológicas; especialmente son activos  
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  
5 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.

10 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,  
por ejemplo, las siguientes sustancias:

15 N-(3-guanidinopropil)-eritromicilamina,  
N-(2-guanidinoetil)-eritromicilamina.

La toxicidad aguda, determinada en ratones, se  
encuentra en todos los compuestos precedentemente menciona-  
dos en el caso de administración por vía oral y subcutánea  
20 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  
partida.

25 Ejemplo A

N-(2-nitroetil)-eritromicilamina

7,34 g de eritromicilamina (0,01 moles) son di-  
sueltos en 100 ml de etanol absoluto y, enfriando con hielo,  
se añaden gota a gota 750 mg (0,012 moles) de nitroetileno,  
30 disueltos en 20 ml de etanol. Se agita a 0°C durante media

1 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).

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

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

Encontrado: 57,60 9,12 4,95

Análogamente, se prepararon:

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

10 a partir de eritromicilamina y 1-nitro-propeno.

Punto de descomposición 110-115°C.

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 7-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).

30 Punto de fusión: 130-135°C, (con descomposición)..

1	$C_{39}H_{75}N_3O_{12}$	(778,05)		
	Calculado:	C 60,20	H 9,72	N 5,40
	Encontrado:	60,20	9,77	5,08

Análogamente, a partir de los correspondientes

5 compuestos nitrados, se sintetizaron:

a) N-( $\sqrt{2}$ -amino-1-metil  $\sqrt{7}$ -etil)-eritromicilamina

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

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

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

10 c) N-( $\sqrt{1}$ -fenil-2-amino  $\sqrt{7}$ -etil)-eritromicilamina

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

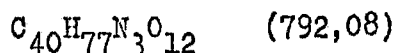
#### Ejemplo C

N-(3-aminopropil)-eritromicilamina.

15 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.

20 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 25 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 30 sobre sulfato de sodio y concentradas por evaporación.

1 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.



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:

a) N-(3-amino-2-metil 7-propil)-eritromicilamina

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

Punto de fusión: 115-118°C.

b) N-(3-amino-1-metil 7-propil)-eritromicilamina

15 a partir de N-(2-ciano-1-metil 7-etil)-eritromicilamina e hidrógeno activado catalíticamente.

Punto de fusión: 128-132°C.

c) N-(3-amino-1-fenil 7-propil)-eritromicilamina

20 a partir de N-(2-ciano-1-fenil 7-etil)-eritromicilamina e hidrógeno activado catalíticamente.

Punto de fusión: 135-140°C.

Ejemplos para la preparación de los productos finales

Ejemplo 1

N-(3-guanidinopropil)-eritromicilamina

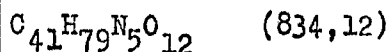
25 1,58 g (0,002 moles) de 3-aminopropil-eritromicilamina y 0,42 g (0,002 moles) de nitrato de 1-guanil-3,5-dimetil-pirazol son disueltos en 50 ml de etanol y calentados a reflujo durante 4 horas. Se separa el alcohol por destilación en vacío, el residuo sólido se disuelve en un poco de agua y el valor de pH se ajusta a 9 por adición de lejía de sosa 0,1 N. Se extrae 3 veces con cloruro de metileno, la

30



1 fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación.

A partir del residuo se obtiene el compuesto deseado por cromatografía en columna (óxido de aluminio básico; 5 cloroformo/metanol = 13:3). Cristales incoloros. Rendimiento 0,45 g (27% de la teoría). Punto de fusión: 115°C (con descomposición).



Calculado:	C-59,04	H-9,55	N-8,39
10 Encontrado:	59,15	9,68	8,26

### Ejemplo 2

#### N-(2-guanidinoetil)-eritromicilamina

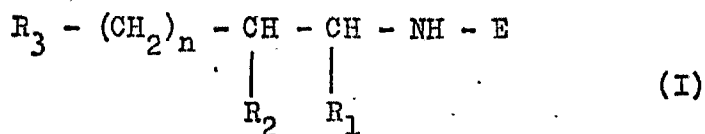
Preparada análogamente al Ejemplo 1 a partir de 2-aminoetil-eritromicilamina y cloruro de S-etilisotiourea; 15 rendimiento: 20% de la teoría  
p. de f. : 105°C (con descomposición)

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, 20 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.

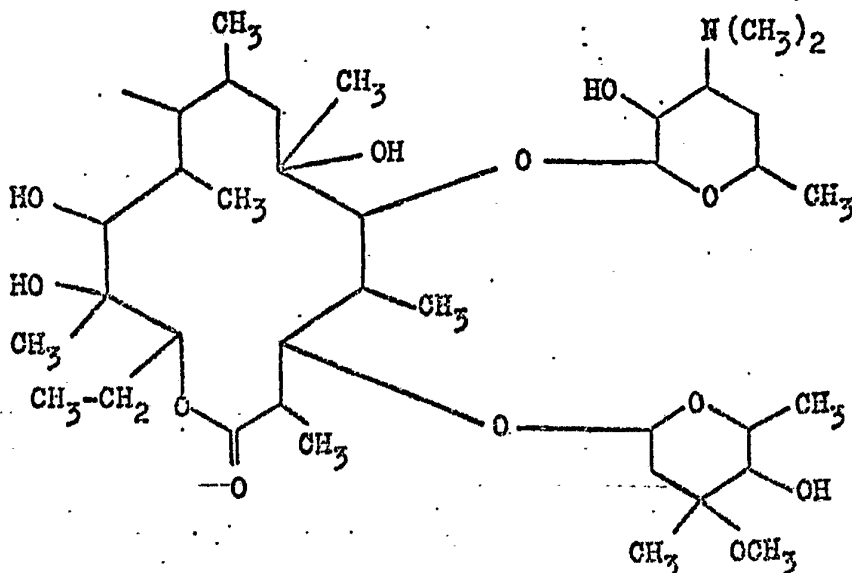
REIVINDICACIONES

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:

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

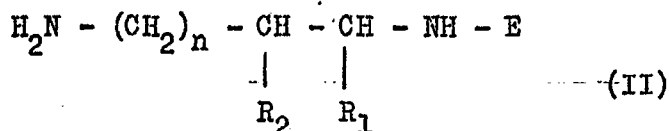


en la que E significa el grupo eritromicilo



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 alcoholeno y 1 a 5 átomos de carbono en el radical alcoxi, el grupo fenilo, el grupo bencilo; R<sub>2</sub> significa un

1 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  $-N=C$   $\begin{matrix} \nearrow NH_2 \\ \searrow NH_2 \end{matrix}$ ; y n  
 significa los números 0 ó 1, y de sus sales por adición de  
 5 ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado por  
 que se hacen reaccionar aminoalcoholaminoeritromicinas de  
 la fórmula general II,



10

en la que  $R_1$ ,  $R_2$ , E y n son como arriba se han definido,  
 con agentes de guanidación a temperaturas entre -25 y  
 +100°C; y porque los compuestos de la fórmula general I ob-  
 tenidos son transformados en caso deseado en sus sales por  
 15 adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos.

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,  
 caracterizado porque en calidad de agente de guanidación  
 se utilizan 1-guanil-3,5-dimetilpirazol, sales de S-alco-  
 hilisotiourea o de O-alcoholisourea, y porque la reacción  
 se lleva a cabo en un disolvente polar.

3ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS  
 9-ALCOHILAMINO-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 doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 03. JUN. 1977

P.A.

Alberto de Elzaburu

Por Poder.

