



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 H

17/08

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

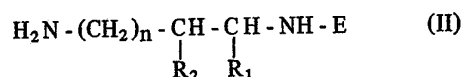
11

624 126

21	Gesuchsnummer:	3975/80	73	Inhaber:	Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit beschränkter Haftung, Biberach/Riss (DE)
62	Teilgesuch von:	4175/76			
22	Anmeldungsdatum:	02.04.1976	72	Erfinder:	Dr. Bernd Wetzel, Biberach/Riss 1 (DE) Dr. Eberhard Woitun, Biberach/Riss 1 (DE) Dr. Roland Maier, Biberach/Riss 1 (DE) Dr. Wolfgang Reuter, Laupertshausen 139 (DE) Dr. Hanns Goeth, Biberach/Riss 1 (DE) Dr. Uwe Lechner, Ummendorf (DE)
30	Priorität(en):	07.04.1975 DE 2515078 19.02.1976 DE 2606662 19.02.1976 DE 2606663			
24	Patent erteilt:	15.07.1981			
45	Patentschrift veröffentlicht:	15.07.1981	74	Vertreter:	Brühwiler & Co., Zürich

54 Verfahren zur Herstellung neuer 9-Alkylamino-erythromycine.

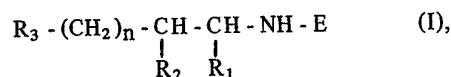
57 Neue 9-Alkylamino-erythromycine der nebenstehenden Formel I, worin die Symbole E, R₁, R₂, R₃ und n die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, werden hergestellt, indem man ein Aminoalkylamino-erythromycin der Formel II



in einem inerten organischen Lösungsmittel bei Temperaturen im Bereich von -20 bis +50°C entsprechend acyliert und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gewünschtenfalls in ihre Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren überführt.

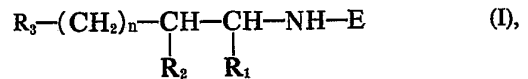
Als Acylierungsmittel eignen sich z.B. Säurehalogenide, Säureanhydride, Säureamidacetale und Säureaminalester der entsprechenden Säuren.

Die neuen Verbindungen zeichnen sich durch eine gute antimikrobielle Wirkung, insbesondere gegen grampositive und gram-negative Verbindungen, aus.



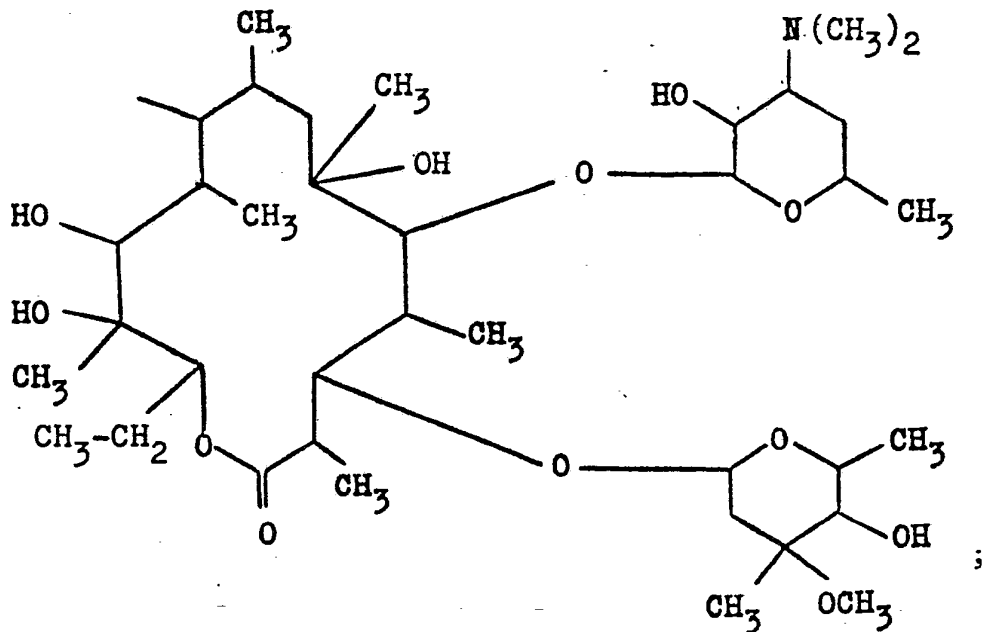
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer 9-Alkylamino-erythromycine der Formel I



worin

E die Erythromycylgruppe

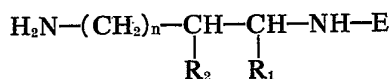


R₁ ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxyalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylrest und 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkoxyrest, die Phenylgruppe, die Benzylgruppe;

R₂ ein Wasserstoffatom, die Hydroxylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die Phenylgruppe;

R₃ eine gegebenenfalls durch die Phenyl- oder 2,6-Dichlorphenylgruppe substituierte aliphatische Acylaminogruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die Benzoylamino-Gruppe, deren Phenylrest gegebenenfalls durch die Methoxygruppe, ein oder zwei Halogenatome oder einen Carboxyrest substituiert sein kann, oder die p-Tolylsulfonamidgruppe und

n Null oder 1 bedeuten und von deren Säureadditionssalzen mit anorganischen oder organischen Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Aminoalkylamino-erythromycin der Formel II



in einem inerten organischen Lösungsmittel bei Temperaturen im Bereich von -20 bis +50 °C entsprechend acyliert und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gewünschtenfalls in ihre Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren überführt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Acylierungsmittel die entsprechenden Säurehalogenide, Säureanhydride, Säureamidacetale oder Säureaminalester verwendet.

3. Verfahren nach Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Acylierungsreaktion in Gegenwart eines halogenwasserstoffbindenden Mittels durchführt.

neuer 9-Alkylamino-erythromycine der Formel I wie in Patentanspruch 1 definiert.

Aus der Publikation von E. Wildsmith et al., J. Med. Chem. 16 (1973) 1059, sind einige einfache N-Alkylderivate des Erythromycylamins bekannt. Diese zeigen jedoch eine geringere antimikrobielle Wirkung als das Erythromycylamin selbst. Diese Derivate sind hauptsächlich gegen grampositive Bakterien wirksam, nicht aber oder nur sehr wenig gegen gram-negative.

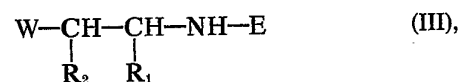
Sämtliche Verbindungen der Formel I und ihre Salze sind pharmakologisch wertvoll, sie sind insbesondere stark antibakteriell wirksam.

Die Verbindungen der Formel I werden mit Hilfe des in Patentanspruch 1 definierten Verfahrens hergestellt.

Als Acylierungsmittel eignen sich die Säurechloride, Säureanhydride, Säureamidacetale und Säureaminalester der entsprechenden aliphatischen, araliphatischen und aromatischen Säuren. Gegebenenfalls kann die Acylierungsreaktion in Gegenwart eines halogenwasserstoffbindenden Mittels durchgeführt werden. Der bevorzugte Temperaturbereich für die Durchführung der Reaktion liegt bei -5 bis +10 °C. Als Lösungsmittel eignen sich Äther, wie Diäthyläther, Dioxan oder Tetrahydrofuran, ferner Methylenchlorid oder aromatische Kohlenwasserstoffe.

Die Verbindungen der Formel I können gegebenenfalls nachträglich in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt werden. Als Säuren kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, Laurylsulfonsäure, Äpfelsäure in Betracht.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II können hergestellt werden, indem man ein Cyano- oder Nitroalkylamino-erythromycin der Formel III



worin W eine Cyano- oder Nitrogruppe bedeutet, mittels aktiviertem Wasserstoff, z. B. in Gegenwart feinverteilter Metalle, wie Palladium, Platin oder Raney-Nickel, reduziert.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung

Die Verbindungen der Formel III können ihrerseits hergestellt werden, indem man Erythromycylamin mit ungesättigten Nitrilen der Formel IV.



sofern W eine Cyanogruppe bedeutet, oder mit Nitroalkylenen der Formel V



sofern W eine Nitrogruppe bedeutet, kondensiert.

Die Kondensation mit Nitrilen der Formel V wurde von R. Ryden et al. (J. med. Chem. 16 (1973) 1059 bis 1060) beschrieben.

Das hierfür benötigte Erythromycylamin lässt sich vorteilhaft durch katalytische Hydrierung von Erythromycin-oxim herstellen (vgl. E. H. Massey et al., J. med. Chem. 17 (1974) 105 bis 107).

Die Verbindungen der Formel I besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften; sie sind insbesondere wirksam gegen gram-positive und gram-negative Bakterien.

Die Untersuchungen auf die antibakterielle Wirksamkeit wurden nach dem Agar-Diffusionstest und nach dem Reihen-Verdünnungstest in Anlehnung an die von P. Klein in «Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis», Springer-Verlag, 1957, Seiten 53 bis 76 und 87 bis 109, beschriebenen Methodik durchgeführt.

Besonders gut antibakteriell noch in Konzentrationen von 0,3 bis 5,0 µg/ml gegen Staphylococcus aureus SG 511 und Streptococcus aronson und in Konzentrationen von 10 bis 40 µg/ml gegen Escherichia coli wirken zum Beispiel folgende Substanzen:

- N-(3-Benzoylaminopropyl)-erythromycylamin;
- N-(3-Formylaminopropyl)-erythromycylamin; und
- N-(2-Tosylaminoäthyl)-erythromycylamin.

Die akute Toxizität, bestimmt an der Maus, liegt bei allen vorstehend genannten Verbindungen bei oraler und subkutaner Applikation bei LD₅₀-Werten über 1 g/kg.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern.

Beispiele zur Herstellung der Ausgangsverbindungen

Beispiel A

N-(2-Nitroäthyl)-erythromycylamin

7,34 g Erythromycylamin (0,01 Mol) werden in 100 ml abs. Äthanol gelöst und bei Eiskühlung 750 mg (0,012 Mol) Nitroäthyl, gelöst in 20 ml Äthanol zugetropft. Es wird eine halbe Stunde bei 0 °C gerührt und anschliessend im Vakuum das Lösemittel abgezogen. Der Rückstand lässt sich in kleinen Portionen aus Essigester/Petroläther 1:3 umkristallisieren.

Ausbeute: 7,8 g (96%)

Fp. 120 °C (Zers.)

C₃₉H₇₃N₃O₁₄

Ber.: C 57,97 H 9,11 N 5,20

Gef.: C 57,60 H 9,12 N 4,95

Analog wurde dargestellt:

- a) N-([1-Methyl-2-nitro]äthyl)-erythromycylamin
aus Erythromycylamin und 1-Nitro-propen
Zers. 110 bis 115 °C
- b) N-(2-Nitro-propyl)-erythromycylamin

aus Erythromycylamin und 2-Nitro-propen
Zers. 120 °C

- c) N-([2-Nitro-1-phenyl]äthyl)-erythromycylamin
aus Erythromycylamin und Nitrostyrol
Fp. 145 bis 150 °C.

Beispiel B

N-(2-Aminoäthyl)-erythromycylamin

1 g N-(2-Nitroäthyl)-erythromycylamin (0,0013 Mol) werden in 50 ml Äthanol bei einem Wasserstoffdruck von 3 at und mit 500 mg Platindioxyd als Katalysator in einer Bombe bis zum Ende der Wasserstoffaufnahme hydriert.

Es wird vom Katalysator abfiltriert und zur Trockne eingedampft. Durch Säulenchromatographie (Aluminiumoxyd basisch; Chloroform/Methanol = 10 + 1) erhält man das gewünschte Produkt in kristalliner Form.

R_f = 0,1 Ausbeute 600 mg (60% der Theorie)

Fp. 130 bis 135 °C (Zers.)

C₃₉H₇₃N₃O₁₂ (778,05)

Ber.: C 60,20 H 9,72 N 5,40

Gef.: C 60,20 H 9,77 N 5,08

Analog wurden aus den entsprechenden Nitroverbindungen synthetisiert:

- a) N-([2-Amino-1-methyl]äthyl)-erythromycylamin
Fp. 127 bis 130 °C (Zers.)
- b) N-(2-Amino-propyl)-erythromycylamin
Fp. 135 bis 140 °C (Zers.)
- c) N-([1-Phenyl-2-amino]äthyl)-erythromycylamin
Fp. 146 bis 150 °C (Zers.).

Beispiel C

N-(3-Aminopropyl)-erythromycylamin

1,58 g (0,002 Mol) N-(2-Cyanäthyl)-erythromycylamin werden in 200 ml methanolischem Ammoniak gelöst und in Gegenwart von 1,0 g Raney-Nickel im Autoklaven bei 90 °C und einem Wasserstoffdruck von 100 at 4 Stunden hydriert.

Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand in 50%-iger Essigsäure gelöst. Komplex gebundenes Nickel wird durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in die mit Natriumacetat gepufferte Lösung als Nickelsulfid gefällt. Man saugt den Sulfidniederschlag ab, stellt das Filtrat mit 2n-Natronlauge auf pH = 7,3 und extrahiert dreimal mit Methylenchlorid, das verworfen wird. Anschliessend wird der pH-Wert der Lösung auf 10 gestellt und erneut dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird aus einem Gemisch Äther/Petroläther umkristallisiert. Weisses Kristalle.

Ausbeute: 1,16 g (73% der Theorie)

Fp. 120 bis 125 °C

C₄₀H₇₇N₃O₁₂ (792,08)

Ber.: C 60,65 H 9,80 N 5,31

Gef.: C 60,50 H 9,92 N 5,22

Auf analoge Weise wurden folgende Verbindungen hergestellt:

- a) N-([3-Amino-2-methyl]propyl)-erythromycylamin
aus N-(2-Cyanopropyl)-erythromycylamin und katalytisch erregtem Wasserstoff
Fp. 115 bis 118 °C

- b) N-([3-Amino-1-methyl]propyl)-erythromycylamin
aus N-(2-Cyano-1-methyl)äthyl)-erythromycylamin und
katalytisch erregtem Wasserstoff
Fp. 128 bis 132 °C
- c) N-([3-Amino-1-phenyl]propyl)-erythromycylamin
aus N-(2-Cyano-1-phenyl)äthyl)-erythromycylamin und
katalytisch erregtem Wasserstoff
Fp. 135 bis 140 °C.

Beispiele zur Herstellung der Endprodukte

Beispiel 1

N-(3-Acetamidopropyl)-erythromycylamin

Zu einer Lösung von 0,79 g (0,001 Mol) N-(3-Amino-
propyl)-erythromycylamin in 25 ml absolutem Äther wer-
den unter Rühren 0,078 g (0,001 Mol) Acetylchlorid, gelöst
in 10 ml absolutem Äther, getropft, wobei die Temperatur
durch Kühlen zwischen 0 und 5 °C gehalten wird. Es fällt
sofort ein kristalliner Niederschlag aus.

Die Reaktionsmischung wird noch 1 Stunde bei 5 °C
gerührt, anschließend mit Wasser versetzt, und unter Küh-
lung und kräftigem Rühren alkalisch gestellt (pH 10).

Nach Abtrennen der Ätherphase wird die wässrige Phase
noch dreimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten organi-
schen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und
eingedampft. Durch Säulenchromatographie (Aluminium-
oxyd basisch; Chloroform/Methanol = 20 + 1) gewinnt
man nach Abziehen des Elutionsmittels das gewünschte Pro-
dukt in kristalliner Form.

Ausbeute: 0,47 g (56% der Theorie)

Fp. 104 bis 107 °C

$C_{42}H_{79}N_3O_{13}$ (834,12)

Ber.: C 60,48 H 9,55 N 5,04

Gef.: C 60,30 H 9,60 N 4,97

Auf analoge Weise wurden folgende Verbindungen erhalten:

- a) N-(3-Formamidopropyl)-erythromycylamin
aus N-(3-Aminopropyl)-erythromycylamin und Dimethyl-
formamiddiäthylacetal
Fp. 116 bis 120 °C
- b) N-(2-Acetamidoäthyl)-erythromycylamin
aus N-(2-Aminoäthyl)-erythromycylamin und Acetyl-
chlorid
Fp. 124 bis 130 °C
- c) N-(2-Benzamidoäthyl)-erythromycylamin
aus N-(2-Aminoäthyl)-erythromycylamin und Benzoyl-
chlorid
Fp. 146 bis 155 °C

- d) N-(2-[o-Methoxy]benzamidoäthyl)-erythromycylamin
aus N-(2-Aminoäthyl)-erythromycylamin und o-Metho-
xybenzoylchlorid
Fp. Zers. >140 °C
- 5 e) N-(2-[o-Carboxy]benzamidoäthyl)-erythromycylamin
aus N-(2-Aminoäthyl)-erythromycylamin und Phthalsäure-
anhydrid
Fp. Zers. 165 °C
- 10 f) N-(2-[2,4-Dichloro]benzamidoäthyl)-erythromycylamin
aus N-(2-Aminoäthyl)-erythromycylamin und 2,4-Dichlor-
benzoylchlorid
Fp. Zers. ab 150 °C
- 15 g) N-(2-[2,6-Dichloro]phenylacetamidoäthyl)-erythromycyl-
amin
aus N-(2-Aminoäthyl)-erythromycylamin und (2,6-Di-
chloro)-phenylacetylchlorid
Zers. ab 142 °C

Beispiel 2

N-(p-Toluolsulfonamidopropyl)-erythromycylamin

Zu einer Lösung von 0,79 g (0,001 Mol) N-(3-Amino-
propyl)-erythromycylamin und 0,7 g (0,001 Mol) Triäthyl-
amin in 25 ml absolutem Äther werden unter Rühren 0,19 g
(0,001 Mol) p-Toluolsulfonsäurechlorid, gelöst in 10 ml ab-
solutem Äther, getropft, wobei die Temperatur zwischen 0
und 5 °C erhalten wird.

Es fällt ein kristalliner Niederschlag aus. Die Reaktions-
mischung wird noch 1 Stunde bei 5 °C gerührt. Man nutsch-
t ab, wäscht die Ätherphase mit Wasser, trocknet über Na-
triumsulfat und dampft ein.

Der feste Rückstand wird aus einem Gemisch Äther/
Petroläther umkristallisiert.

Ausbeute: 0,53 g (57% der Theorie)

35 Fp. ab 140 °C (Zers.)

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

Ber.: C 59,66 H 8,84 S 3,39

Gef.: C 59,58 H 8,89 S 3,50

- 40 Auf analoge Weise wurde folgende Verbindung erhalten:
N-(p-Toluolsulfonylamidoäthyl)-erythromycylamin
aus N-(2-Aminoäthyl)-erythromycylamin und p-Toluolsul-
fochlorid
Fp. 136 bis 138 °C (Zers.).

45 Die Verbindungen der Formel I können in an sich be-
kannter Weise zu den üblichen pharmazeutischen Zuberei-
tungsformen, z. B. Lösungen, Suppositorien und Tabletten,
konfektioniert werden.

- 50 Die Einzeldosis beträgt für Erwachsene bei peroraler
Applikation 50 bis 500 mg, vorzugsweise 100 bis 250 mg,
die Tagesdosis 0,5 bis 4 g, vorzugsweise 1 bis 2 g.