



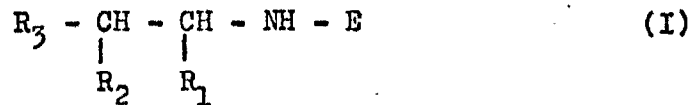
10 ES	11	NÚMERO 459470	10 A1
21	22	FECHA DE PRESENTACION 03 JUN 1977	

22 FEB 1978

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
61) NUMERO	62) FECHA	63) PAIS
P 25 15 078.1	7-4-75	Rep. Federal Alemana
64) FECHA DE PUBLICIDAD	65) CLASIFICACION INTERNACIONAL	66) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07H17/08 A61K31/71	Nº 446.496
67) TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 9-ALCOHILAMINO- -ERITROMICINAS".		
68) SOLICITANTE (S)		
DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG		(Case 5/660 II Div. II)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Biberach an der Riss, República Federal Alemana		
69) INVENTOR (ES)		
Dr. Bernd Wetzel, Dr. Eberhard Weitun, Dr. Roland Maier, Dr. Wolfgang Reuter, Dr. Hanns Goeth y Dr. Uwe Lechner.		
70) TITULAR (ES)		
71) REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 64.319)

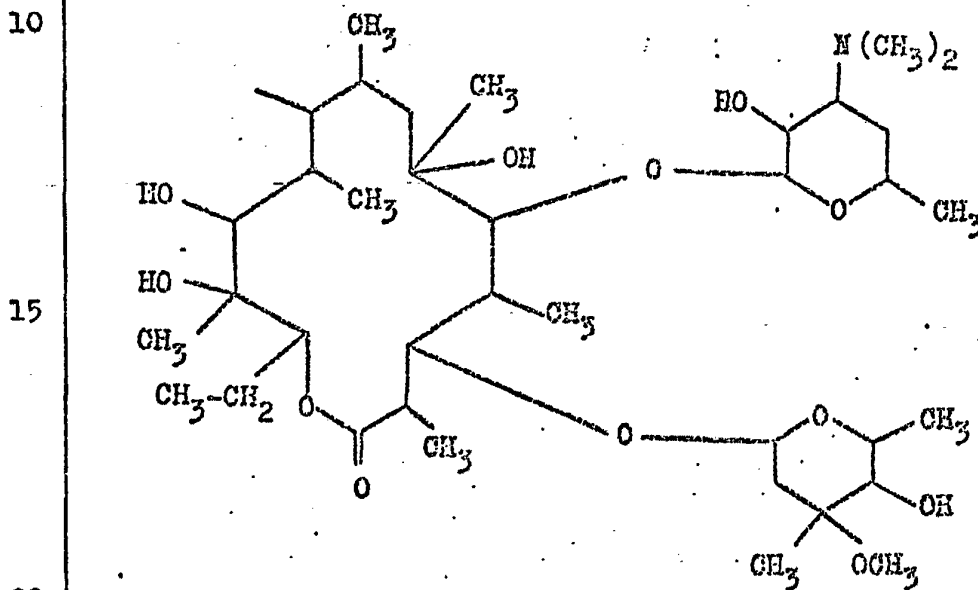
1 El invento concierne a un procedimiento pa
ra la preparación de nuevas 9-alcoholamino-eritromicinas
de la fórmula general I,



5 así como de sus sales por adición de ácido farmacológica-
mente 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 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
alcoholo y 1 a 5 átomos de carbono en el radical alcoxi,
25 el grupo fenilo, el grupo bencilo;

R_2 significa un átomo de hidrógeno, el grupo hidróxilo, un
grupo alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 3 áto-
mos de carbono, el grupo fenilo;

R_3 significa el grupo hidróxilo, el grupo amino libre, un
30 grupo monoalcoholamino con 1 a 5 átomos de carbono,

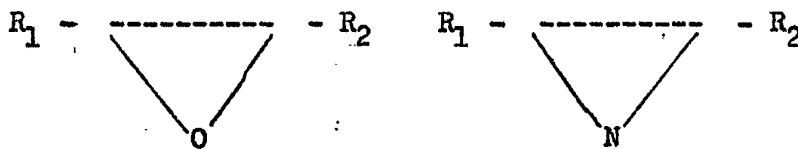
1 Todos los compuestos de la fórmula general
I y sus sales son farmacológicamente valiosos; especialmen
te tienen un efecto antibacteriano intenso.

5 Los compuestos de la fórmula general I pue
den ser preparados del siguiente modo:

Por alcoholación de la eritromicilamina de
la fórmula II,



10 en la que E significa el grupo eritromicilo representado
al comienzo, con óxidos de alcoholeno o alcoholeniminas de
las fórmulas generales III y IV,



15

(III)

(IV)

20 en las que R_1 y R_2 son como se han definido arriba y R_6 sig
nifica un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a
3 átomos de carbono.

25 En el caso de la reacción con un compuesto
de la fórmula general III, R_3 tiene el significado de un
grupo hidroxilo y, en el caso de la reacción con un com
puesto de la fórmula general IV, tiene el significado de
un grupo amino libre o monoalcoholado.

30 La alcoholación se efectúa en un disolvente
por ejemplo en un alcohol o en mezclas de alcohol y agua.
La alcoholación se lleva a cabo a temperaturas entre 0°C
y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferi
blemente a temperaturas entre 0 y 100°C .

1 Los compuestos de la fórmula general 1 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
5 entran en consideración por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido laurilsulfónico, ácido málico, etc.

La eritromicilamina de la fórmula II, que sirve como material de partida, puede ser preparada por hidrogenación catalítica de eritromicina-oxina (véase E. H. Massey y otros, J. Med. Chem. 17, 105 - 107 [1974]).

Las sustancias de partida de las fórmulas generales III y IV son conocidas de la bibliografía o pueden ser preparadas según métodos análogamente conocidos.

15 Los compuestos de la fórmula general I poseen valiosas 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
20 76 y 87 a 109.

25 Son especialmente bien activos como antibacterianos incluso en concentraciones de 0,3 a 5,0 ug/ml contra *Staphylococcus aureus* SG 511 y *Streptococcus aronson*, y en concentraciones de 10 a 40 ug/ml contra *Escherichia coli* por ejemplo, las siguientes sustancias:

30 N-(3-etilaminopropil)-eritromicilamina,

- 1 N-(2-hidroxietil)-eritromicilamina, y
N-(2-aminoetil)-eritromicilamina.

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 1g/kg.

El siguiente Ejemplo debe explicar el invento con mayor detalle:

Ejemplo

- 10 N-(2-hidroxipropil)-eritromicilamina

A una solución de 0,73 g (0,001 moles) de eritromicilamina en 20 ml de metanol acuoso al 50% se añaden gota a gota a una temperatura de $40^{\circ}C$, con agitación en el espacio de 15 horas, 0,12 g (0,002 moles) de óxido de propileno disueltos en 50 ml de metanol al 50%.

La solución de reacción es concentrada bajo presión reducida, el residuo es mezclado con agua, alcalinizado (pH = 10) con lejía de sosa 1 N y extraído con cloruro de metileno. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación.

Por cromatografía en columna (óxido de aluminio básico; cloroformo/metanol = 6 + 1) se obtiene el producto deseado en forma cristalina tras separar por destilación el agente eluyente. Rendimiento: 0,31 g (39%, de la teoría).

Punto de fusión: $111-118^{\circ}C$.

$C_{40}H_{76}N_2O_{13}$ (793,06)

Calculado: C 60,58 H 9,66 N 3,53

Encontrado: 60,49 9,74 3,66

30 De manera análoga se preparó el siguiente

1 compuesto:

a) N-(2-hidroxietil)-eritromicilamina

a partir de eritromicilamina y óxido de etileno.

Punto de fusión: 120-130°C.

5 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,
 10 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.

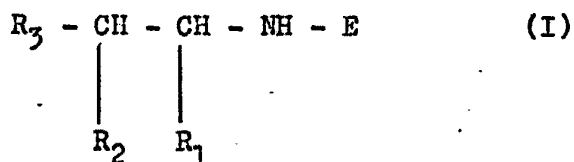
15

REIVINDICACIONES

20

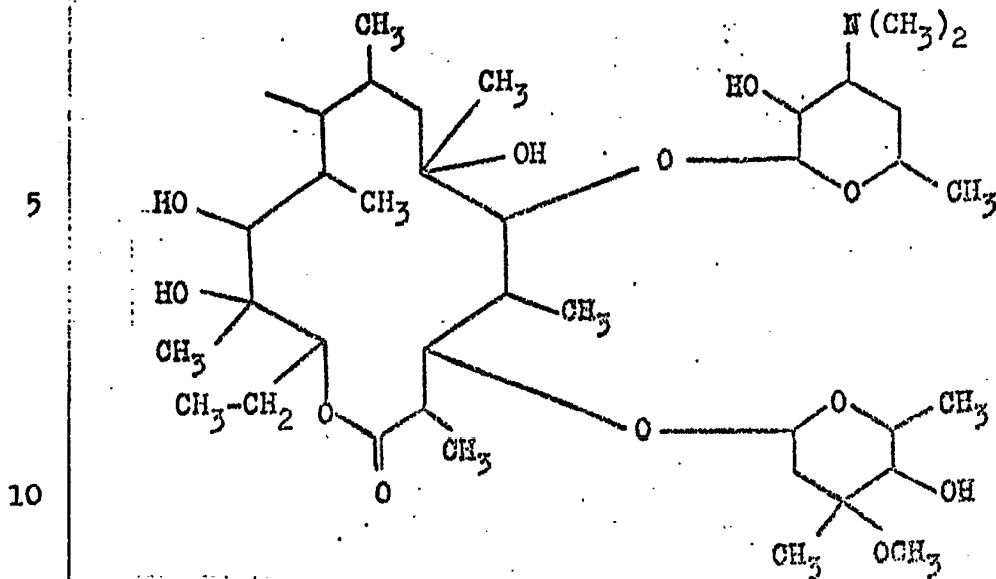
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se reco-
 25 gen en las reivindicaciones siguientes:

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



30

1 en la que E significa el grupo eritromicilo

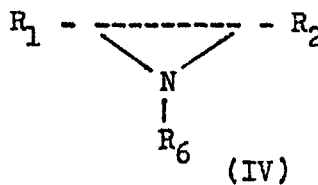
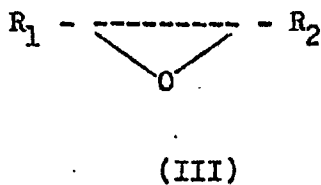


15 R₁ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxialcohilo con 1 a 3 átomos de carbono en el radical alcohileno y 1 a 5 átomos de carbono en el radical alcoxi, el grupo fenilo, el grupo bencilo; R₂ significa un átomo de hidrógeno, el grupo hidroxilo, un grupo alcohilo de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono, el grupo fenilo; R₃ significa el grupo hidroxilo, el grupo amino libre, un grupo monoalcoholamino con 1 a 5 átomos de carbono, y de sus sales por adición de ácido con

20 ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se so mete a alcoholilación a eritromicilamina de la fórmula II,



25 en la que E es como arriba se ha definido, con óxidos de alcohileno o alcoholeniminas de la fórmulas generales III y IV,



1 en las cuales R_1 y R_2 son como arriba se han definido y R_6
significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo con 1
a 3 átomos de carbono, en un disolvente a temperaturas en
tre 0°C y el punto de ebullición del disolvente; y porque
5 los compuestos de la fórmula general I obtenidos son trans
formados en caso deseado en sus sales por adición de ácido
con ácidos orgánicos o inorgánicos.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación
1^a, caracterizado porque la alcoholación se lleva a cabo
10 a temperaturas entre 20 y 60°C .

3^a.- "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.

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

Madrid, 03 JUN 1977

P.A. Alberto de Elizaburu
Por Poder,



20

25

30