



ESPAÑA

10 ES 11 21 22

NUMERO **459476** 10 A1

FECHA DE PRESENTACION  
03 JUN 1977

23 FEB 1977

**CONCEDIDA**

**PATENTE DE INVENCION**

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO P 26 06 663.7	52 FECHA 19.2.76	53 PAIS Rep.Fed.Al.
---	---------------------	------------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	54 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07H / A61K	55 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 446.496
------------------------	---	---

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 9-ALCOHILAMINO-ERITRO MICINAS"

71 SOLICITANTE (S)

Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Biberach an der Riss, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)

Dr. Bernd Wetzell, Dr. Eberhard Weitun, Dr. Roland Maier, Dr. Wolfgang Reuter, Dr. Hans Goeth y Dr. Uwe Lechner

73 TITULAR (ES)

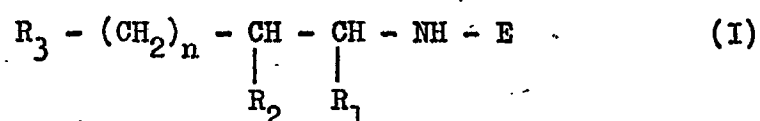
74 REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P. + 64.325)

1

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

5



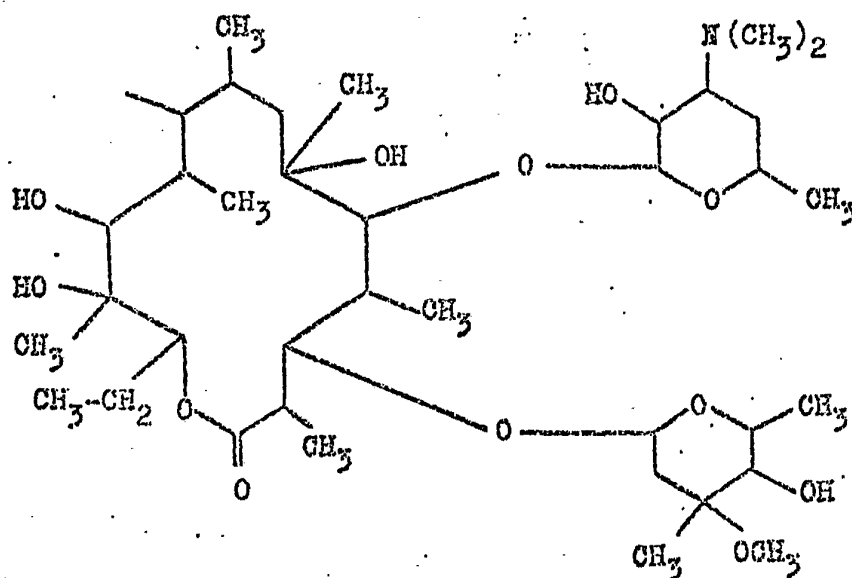
10

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 un grupo de la fórmula general



15 en donde  $R_4$  significa el grupo amino libre, un grupo monoalcoholamino de cadena recta o ramificada con 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialcoholamino de cadena recta o ramificada en total con 2 a 6 átomos de carbono, un grupo ciclohexilamino, un grupo N-alcohol-N-ciclohexilamino con 1 a 3 átomos de carbono en la porción alcoholo, un grupo diciticlohexilamino, un grupo metoxialcoholamino con 1 a 3 átomos de carbono en la porción alcoholeno, un grupo dimetoxialcoholamino con 1 a 3 átomos de carbono en la porción alcoholeno, el grupo bencilamino o feniletilamino, cuyo radical fenilo puede estar sustituido eventualmente con uno, dos o tres grupos alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono, un grupo dibencilamino o di-feniletilamino, el grupo benzhidrilamino, el grupo N-metil-N-bencilamino, el grupo N-fenil-N-bencilamino, un grupo N-metil-N-fenilamino o N-etil-N-fenilamino o un grupo piperidino, pirrolidino, morfolino, piperazino, hexametenimino, tiomorfo-

20

25

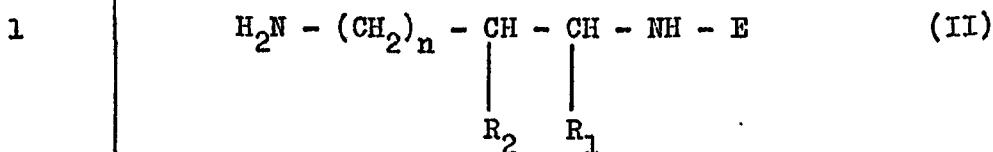
30

1 lino o heptametenimino, que eventualmente puede es-  
tar sustituido además con un grupo metilo o bencilo; y  
R<sub>5</sub> significa el grupo amino libre, un grupo ciclohe-  
xilamino, un grupo dialcoholamino con 2 a 6 átomos de  
5 carbono, el grupo bencilamino, el grupo feniletilami-  
no, el grupo dibencilamino, el grupo fenoximetilamino  
o fenoxietilamino, el grupo N-fenil-N-bencilamino, el  
grupo N-metil-N-fenilamino, o un grupo piperidino, pi-  
rrrolidino, morfolino, piperazino, tiomorfolino o hexa-  
10 metilenimino, que eventualmente puede estar sustitui-  
do además con un radical bencilo,  
un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo con 1 a 3  
átomos de carbono, el radical ciclohexilo, el radical  
bencilo o feniletilo, el grupo fenilo, que eventual-  
15 mente puede estar sustituido con un grupo metoxi, el  
grupo tienilo, furilo o piridilo, un grupo alcohol-  
tio con 1 a 3 átomos de carbono, que eventualmente --  
puede estar sustituido con un radical metoxi o ciano,  
el grupo benciltio o feniltio, que eventualmente pue-  
20 den estar sustituidos en el radical fenilo con un gru-  
po metilo, pero pudiendo ser sólo uno de los radica-  
les R<sub>4</sub> o R<sub>5</sub> un grupo amino libre; y  
n significa los números 0 ó 1.

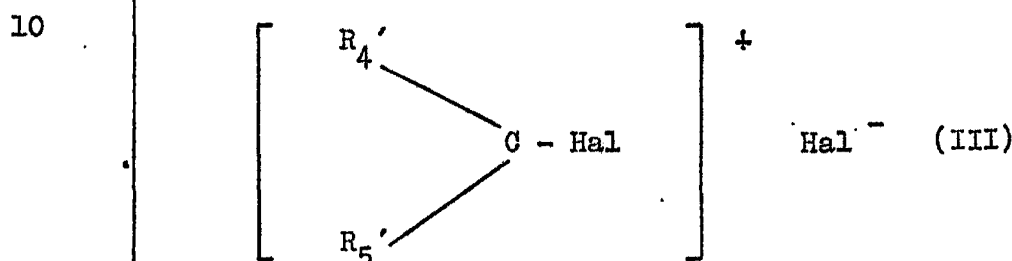
25 Todos los compuestos de la fórmula general  
I y sus sales son farmacológicamente valiosos; espe-  
cialmente tienen un efecto antibacteriano intenso.

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

30 Por reacción de una aminoalcoholamino-eri-  
tromicina de la fórmula general II,



5 en la que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ , E y n son como se han definido arriba, con sales de halógenocarbamidinio, sales de halogenuros de ácido carboxílico-imidio o sales de S-ésteres de halógeno-tio-ácido carbónico-imidio de la fórmula general III,



20 en la que  $\text{R}'_4$  y  $\text{R}'_5$ , que poseen los significados definidos arriba para  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  con excepción del de un grupo amino libre, y Hal significa un átomo de halógeno, en presencia de agentes fijadores de halogenuros de hidrógeno.

25 La reacción se efectúa en un disolvente inerte tal como benceno, tolueno, clorobenceno, tetracloruro de carbono, cloroformo, cloruro de metileno, acetonitrilo con exclusión de humedad a temperaturas entre -25 y + 100°C y en presencia de un agente fijador de halogenuros de hidrógeno. Como agente fijador de halogenuros de hidrógeno sirve una cantidad equimolar de una base orgánica terciaria tal como por ejemplo trietilamina o una base inorgánica tal como bicarbonato de sodio anhidro.

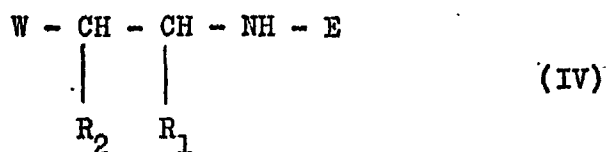
30

1                   No obstante, si de acuerdo con este procedi-  
miento han de prepararse compuestos de la fórmula ge-  
neral I, en la que  $R_3$  significa un radical guanidino,  
isotioureido o amidino con grupos amino libres, se --  
5                   preparan en primer término los compuestos en los cua-  
les estos grupos amino están protegidos por ejemplo -  
por un radical bencilo, benzhidrilo, o tritilo, y a -  
continuación se separa este grupo protector mediante  
hidrogenación. La hidrogenación se lleva a cabo venta-  
10                   josamente utilizando un disolvente orgánico a tempera-  
turas entre 0° y 150°C, pero preferiblemente a la tem-  
peratura ambiente. Como disolventes entran en conside-  
ración preferiblemente disolventes orgánicos polares,  
tales como alcoholes, ésteres, dioxano, etc. Como ca-  
15                   talizadores de hidrogenación son apropiados especial-  
mente metales nobles, tales como platino o paladio en  
forma finamente dividida, por ejemplo sobre materia-  
les de soporte.

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

30                   Los compuestos de partida de la fórmula ge-  
neral II se obtienen por reducción de un ciano- o ni-  
tro-alcoholamino-eritromicina de la fórmula general -  
IV

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 IV, en la que W significa el grupo ciano, pueden obtenerse mediante reacción por adición de nitrilos insaturados de la fórmula general V,

15



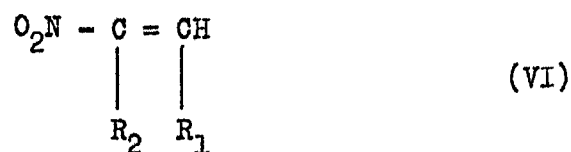
20

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

25

Las sustancias de partida de la fórmula general IV, en la que W representa el grupo nitro, se obtienen mediante reacción por adición de nitroalcoholes insaturados de la fórmula general VI,

30



con eritromicilamina.

1                   La eritromicilamina que sirve como material  
de partida, puede ser preparada por hidrogenación ca-  
talítica de eritromicina-oxima (véase E. H. Massey y  
otros, J. Med. Chem. 17, 105 - 107 [1974]).

5                   Los compuestos de partida de la fórmula ge-  
neral III también son conocidos de la bibliografía o  
pueden ser preparados ayudándose de métodos conocidos  
de la bibliografía, por ejemplo por reacción de ureas  
o tioureas, amidas de ácidos carboxílicos o ésteres -  
10 de ácidos ditiocarbámicos con agentes de halogenación,  
tales como fosgeno, cloruro de tionilo, cloruro de --  
fósforo pentavalente, en disolventes no polares tales  
como benceno, tolueno o 1,2-dicloroetano (véase H. Ul  
rich, The Chemistry of Imidoyl Halides, Plenum Press  
15 -Nueva York, 1968).

Los compuestos de la fórmula general I po-  
seen valiosas propiedades farmacológicas; especialmen-  
te son activos contra bacterias gram-positivas y gram-  
negativas.

20                   Las investigaciones en cuanto a la activi-  
dad 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  
25 der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis", Sprin-  
ger-Verlag, 1957, páginas 53 a 76 y 87 a 109.

30                   Son especialmente bien activos como abtibac-  
terianos incluso en concentraciones de 0,3 a 5,0 µg/ml  
contra Staphylococcus aureus 3G 511 y Streptococcus -  
aronson, y en concentraciones de 10 a 40 µg/ml contra

1 Escherichia coli, por ejemplo, las siguientes sustan--  
cias:

- 5 N- { 3- [ (hexahidro-1H-azepin-1-il) - (n-octilamino) - meti-  
lenamino ] - propil } -eritromicilamina,
- 5 N- { 3- [ (bencilamino) - (4-bencilpiperidil-1) - metilena-  
mino ] - propil } -eritromicilamina,
- 10 N- { 3- [ (dibencilamino) - (4-bencilpiperidil-1) - metilena-  
mino ] - propil } -eritromicilamina,
- 10 N- { 3- [ (fural-2) - (pirrolidinil-1) metilenamino ] - propil }  
-eritromicilamina,
- N- { 3- [ (di-etilamino) - bencilidenamino ] - propil } -eri-  
tromicilamina,
- 15 N- { 3- [ (hexahidro-1H-azepin-1-il) - 2-fenil-etiliden-  
amino ] - propil } -eritromicilamina,
- N- { 2- [ (pirrolidinil-1) - (4-bencilpiperidil-1) - metilena-  
amino ] - propil } -eritromicilamina,
- 20 N- { 3- [ (N-bencilmetilamino) - metilenamino ] - propil } -eri-  
tromicilamina,
- N- { 3- [ (hexahidro-1H-azepin-1-il) - metilenamino ] - propil }  
-eritromicilamina,
- 25 N- { 3- [ bis - (4-bencilpiperidil-1) - metilenamino ] - propil }  
-eritromicilamina,
- N- { 3- [ (di - (2-metoxietil) - amino) - butilidenamino ] - pro-  
pil } -eritromicilamina,
- 30 N- { 2- [ (di-etilamino) - 2-fenil-etilidenamino ] - etil } -  
-eritromicilamina,

1 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.

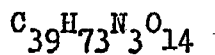
5 Los siguientes ejemplos deben explicar el in  
vento con mayor detalle:

Ejemplos para la preparación de los compuestos de par-  
tida

10 Ejemplo A

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)  
15 de nitroetileno, disueltos en 20 ml de etanol. Se agi-  
ta a 0°C durante media hora y a continuación se elimi-  
na el disolvente en vacío. El residuo puede ser recris-  
talizado en pequeñas porciones en acetato de etilo/éter  
de petróleo 1:3. Rendimiento: 7,8 g (96%). Punto de fu-  
20 sión: 120°C (con descomposición).



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

25 Análogamente, se prepararon:

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

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

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

30 a partir de eritromicilamina y 2-nitro-propeno. Pun

1 to de descomposición: 120°C.

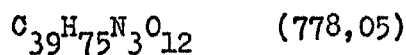
5 c) N-(/2-nitro-1-fenil/)-eritromicilamina  
a partir de eritromicilamina y nitroestireno. Punt-  
to de fusión: 145-150°C.

Ejemplo B

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 hidróge-  
15 no.

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 -  
20 deseado en forma cristalina. Rf = 0,1, rendimiento --  
600 mg (60% de la teoría). Punto de fusión: 130-135°C,  
(con descomposición).



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

Análogamente, a partir de los correspondien-  
tes compuestos nitrados, se sintetizaron:

30 a) N-(/2-amino-1-metil/)-eritromicilamina

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

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

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

5

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

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

10

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 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 eva

25

30

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

5

$$C_{40}H_{77}N_3O_{12} \quad (792,08)$$

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-(/3-amino-2-metil/)-propil)-eritromicilamina

15

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

Punto de fusión: 115-118°C.

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

20

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

Punto de fusión: 128-132°C.

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

25

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

Punto de fusión: 135-140°C.

30

1 Ejemplos para la preparación de los productos finales

Ejemplo 1

5 N-{2-[(dimetilamino)-(metilmercapto)-metilenamino]-etil}-  
-eritromicilamina

10 780 mg (0,001 moles) de 2-(aminoetil-eritro-  
micilamina y 0,3 g (0,003 moles) de trietilamina en 20  
ml de cloruro de metileno absoluto son mezclados a la  
temperatura ambiente, con agitación y exclusión de la  
humedad, con una solución de 210 mg (0,012 moles) de -  
cloruro de [(dimetilamino)-(metilmercapto)]-clorocarbo-  
nio en 10 ml de cloruro de metileno absoluto. Se hace  
15 reaccionar posteriormente a la temperatura ambiente du-  
rante 2 horas. La solución en cloruro de metileno es -  
agitada luego 3 veces con un poco de agua, la fase or-  
gánica es secada sobre sulfato de sodio y concentrada  
por evaporación. El residuo sólido es cromatografiado  
20 en columna sobre óxido de aluminio básico (cloruro de  
metileno/metanol = 15:1). Se obtiene el compuesto de--  
seado en forma de cristales incoloros. Rendimiento: -  
470 mg (53% de la teoría). Punto de fusión: 110-115°C  
(con descomposición).

25  $C_{43}H_{82}N_4O_{12}S$  (879,23)  
Calculado: C 58,74 H 9,40 N 6,37  
Encontrado: 58,69 9,47 6,51

30 Del mismo modo se sintetizaron los siguien-  
tes compuestos:

1

a) N-{2-[(pirrolidino)-(metilmercapto)-metilnamino]-propil}-eritromicilamina

5

por reacción de 2-aminopropil-eritromicilamina con cloruro de [(pirrolidino)-(metilmercapto)]-clorocarbonio. Punto de fusión: 127°C (con descomposición).

10

b) N-{2-[(N-metilanilino)-(metilmercapto)-metilnamino]-propil}-eritromicilamina

15

por reacción de 2-aminopropil-eritromicilamina con cloruro de [(N-metilanilino)-(metilmercapto)]-clorocarbonio. Punto de fusión: 142-145°C (con descomposición).

20

c) N-{2-[(pirrolidino)-(2-cianoetilmercapto)-metilnamino]-propil}-eritromicilamina

25

por reacción de 2-aminopropil-eritromicilamina con cloruro de [(pirrolidino)-(2-cianoetilmercapto)]-clorocarbonio. Punto de fusión: 131-133°C (con descomposición).

30

d) N-{2-[(dimetilamino)-(2-metoxietilmercapto)-metilnamino]-propil}-eritromicilamina

por reacción de 2-aminopropil-eritromicilamina con cloruro de [(dimetilamino)-(2-metoxietilmercapto)]-clorocarbonio. Punto de fusión: 127-130°C (con descomposición).

1

e) N-{2-[ (dimetilamino)-(para-tolilmercapto)-metilena  
mino]-propil}-eritromicilamina

5

por reacción de 2-aminopropil-eritromicilamina con  
cloruro de [ (dimetilamino)-(para-tolilmercapto) ]-  
-clorocarbonio. Punto de fusión: 130-135°C (con --  
descomposición).

10

f) N-{2-[ (N-metilanilino)-(para-tolilmercapto)-metil-  
enamino]-propil}-eritromicilamina

15

por reacción de 2-aminopropil-eritromicilamina con  
cloruro de [ (N-metilanilino)-(para-tolilmercap- -  
to) ]-clorocarbonio. Punto de fusión: 148-150°C (con  
descomposición).

20

g) N-{2-[ (pirrolidino)-(bencilmercapto)-metilena-  
mino]-propil}-eritromicilamina

por reacción de 2-aminopropil-eritromicilamina con  
cloruro de [ (pirrolidino)-(bencilmercapto) ]-cloro-  
carbonio. Punto de fusión: 129-130°C (con descompo-  
sición).

25

h) N-{3-[ (pirrolidino)-(metilmercapto)-metilena-  
mino]-propil}-eritromicilamina

30

por reacción de 3-aminopropil-eritromicilamina con  
cloruro de [ (pirrolidino)-(metilmercapto) ]-cloro-  
carbonio. Punto de fusión 116-118°C (con descompo-  
sición).

1

i) N- $\left\{3-\left[ \left( N\text{-metilanolino} \right) - \left( \text{metilmercapto} \right) - \text{metilnamino} \right] - \text{propil} \right\}$ -eritromicilamina

5

por reacción de 3-aminopropil-eritromicilamina con cloruro de  $\left[ \left( N\text{-metilanolino} \right) - \left( \text{metilmercapto} \right) \right]$ -clorocarbonio. Punto de fusión 124-126°C (con descomposición).

10

j) N- $\left\{3-\left[ \left( \text{pirrolidino} \right) - \left( \text{bencilmercapto} \right) - \text{metilnamino} \right] - \text{propil} \right\}$ -eritromicilamina

15

por reacción de 3-aminopropil-eritromicilamina con cloruro de  $\left[ \left( \text{pirrolidino} \right) - \left( \text{bencilmercapto} \right) \right]$ -clorocarbonio. Punto de fusión: 130°C (con descomposición).

### Ejemplo 2

20

N- $\left[ 3 - \left( N, N\text{-dimetil} \right) - \text{guanidinopropil} \right]$ -eritromicilamina

2,1 g (0,002 moles) de N- $\left\{ 3 - \left[ \left( \text{dimetilamino} \right) - \left( \text{dibencilamino} \right) - \text{metilnamino} \right] - \text{propil} \right\}$ -eritromicilamina son disueltos en 100 ml de etanol e hidrogenados a la temperatura ambiente bajo la presión normal en presencia de 4 g de paladio sobre carbón. Después de 12 horas se separa por filtración del catalizador y el disolvente se elimina en vacío.

25

El producto que resulta en forma pura es suspendido en éter, separado por filtración y secado. Rendimiento: 1,1 g (64% de la teoría). Punto de fu--

30

1 sión: 132-136°C (con descomposición).

$C_{43}H_{83}N_5O_{12}$  (862,18)

Calculado: C 59,90 H 9,70 N 8,12

5 Encontrado: 60,08 9,81 7,88

Del mismo modo se sintetizó el siguiente compuesto:

10 N-2-(N,N-tetrametilen)-guanidinoetil-eritromicilamina

por reducción catalítica de N-2-(dibencilamino)-(piperolidinil-1)-metilenamino-etil-eritromicilamina. -  
Punto de fusión: 119-121°C (con descomposición).

15 Ejemplo 3

20 N-3-(hexahidro-1H-azepin-1-il)-(4-bencilpiperidil-1)-metilenamino-propil-eritromicilamina

25 A una solución de 0,79 g (0,001 moles) de 3-aminopropil-eritromicilamina y 0,24 g (0,0024 moles) de trietilamina en 10 ml de cloruro de metileno se añaden gota a gota a una temperatura de 0°C, con agitación y exclusión de la humedad, 0,42 g (0,0012 moles) de cloruro de (hexahidro-1H-azepin-1-il)-(4-bencilpiperidil-1)-clorocarbonio, disueltos en 5 ml de cloruro de metileno.

30 A continuación se hace reaccionar a la tempe

1 ratura ambiente durante 1 hora más a 0°C y durante 2 horas a la temperatura ambiente.

5 La solución de reacción es lavada con agua, la fase orgánica es secada sobre sulfato de sodio y el disolvente es separado por destilación en vacío.

El producto deseado es obtenido en forma -- cristalina después de cromatografía en columna (óxido de aluminio básico, cloroformo/metanol = 20:1).

Rendimiento: 0,66 g (60% de la teoría).

10 Punto de fusión 121-124°C (con descomposición).

$C_{59}H_{103}N_5O_{12}$  (1074,51)

Calculado: C 65,95 - H 9,66 N 6,52

15 Encontrado: 65,81 9,74 6,39

20 Análogamente se sintetizaron los siguientes compuestos (en los ejemplos se designan las sustancias de partida 3-aminopropil-eritromicilamina como A, 2-aminoetil-eritromicilamina como B y 2-aminopropil-eritromicilamina como C):

a) N-{3-[(hexahidro-1H-azepin-1-il)-(etilamino)-metil enamino]-propil}-eritromicilamina

25 por reacción de A con cloruro de [(hexahidro-1H-azepin-1-il)-(etilamino)]-clorocarbonio. Punto de fusión: 117-120°C (con descomposición).

30 b) N-{3-[(hexahidro-1H-azepin-1-il)-(n-octilamino)-metilenamino]-propil}-eritromicilamina

1

por reacción de A con cloruro de  $\Delta$ (hexahidro-1H-azepin-1-il)-(n-octilamino)-clorocarbonio. Punto de fusión: 112-115°C (con descomposición).

5

c)  $\underline{\underline{N-\{3-\Delta(\text{hexahidro-1H-azepin-1-il})-(\text{benzhidrilamino})-\text{metilenamino}\}-\text{propil}\}-\text{eritromicilamina}}$

por reacción de A con cloruro de  $\Delta$ (hexahidro-1H-azepin-1-il)-(benzhidrilamino)-clorocarbonio. Punto de fusión: 131-133°C (con descomposición).

10

d)  $\underline{\underline{N-\{3-\Delta(\text{hexahidro-1H-azepin-1-il})-(\text{dimetilamino})-\text{metilenamino}\}-\text{propil}\}-\text{eritromicilamina}}$

15

por reacción de A con cloruro de  $\Delta$ (hexahidro-1H-azepin-1-il)-(dimetilamino)-clorocarbonio. Punto de fusión: 130°C (con descomposición).

20

e)  $\underline{\underline{N-\{3-\Delta(\text{hexahidro-1H-azepin-1-il})-(\text{dietilamino})-\text{metilenamino}\}-\text{propil}\}-\text{eritromicilamina}}$

por reacción de A con cloruro de  $\Delta$ (hexahidro-1H-azepin-1-il)-(dietilamino)-clorocarbonio. Punto de fusión: 125-128°C (con descomposición).

25

f)  $\underline{\underline{N-\{3-\Delta(\text{hexahidro-1H-azepin-1-il})-(\text{dibencilamino})-\text{metilenamino}\}-\text{propil-eritromicilamina}}$

30

por reacción de A con cloruro de  $\Delta$ (hexahidro-1H-azepin-1-il)-(dibencilamino)-clorocarbonio. Punto de

1

fusión: 137-140°C (con descomposición).

5

g) N-{3-[(hexahidro-1H-azepin-1-il)-(pirrolidinil-1)-metilenamino]-propil}-eritromicilamina

por reacción de A con cloruro de [(hexahidro-1H-azepin-1-il)-(pirrolidinil-1)]-clorocarbonio. Punto de fusión: 111-114°C (con descomposición).

10

h) N-{3-[(hexahidro-1H-azepin-1-il)-(piperidil-1)-metilenamino]-propil}-eritromicilamina

por reacción de A con cloruro de [(hexahidro-1H-azepin-1-il)-(piperidil-1)]-clorocarbonio. Punto de fusión: 127-130°C (con descomposición).

15

i) N-{3-[di-(hexahidro-1H-azepin-1-il)-metilenamino]-propil}-eritromicilamina

por reacción de A con cloruro de [di-(hexahidro-1H-azepin-1-il)]-clorocarbonio. Punto de fusión: 122-124°C (con descomposición).

20

25

j) N-{3-[(hexahidro-1H-azepin-1-il)-(N-metil-anilino)-metilenamino]-propil}-eritromicilamina

por reacción de A con cloruro de [(hexahidro-1H-azepin-1-il)-(N-metil-anilino)]-clorocarbonio. Punto de fusión: 115°C (con descomposición).

30

1 k) N-{3- $\zeta$ (hexahidro-1H-azepin-1-il)-(4-metilpiperidil-1)-metilenamino $\gamma$ -propil}-eritromicilamina

5 por reacción de A con cloruro de  $\zeta$ (hexahidro-1H-azepin-1-il)-(4-metil-piperidil-1) $\gamma$ -clorocarbonio. Punto de fusión: 118-120°C (con descomposición).

10 l) N-{3- $\zeta$ (bencilamino)-(diciclohexilamino)-metilenamino $\gamma$ -propil}-eritromicilamina

por reacción de A con cloruro de  $\zeta$ (bencilamino)-(diciclohexilamino) $\gamma$ -clorocarbonio. Punto de fusión: 136-138°C (con descomposición).

15 m) N-{3- $\zeta$ (bencilamino)-(4-bencilpiperidil-1)-metilnamino $\gamma$ -propil}-eritromicilamina

20 por reacción de A con cloruro de  $\zeta$ (bencilamino)-(4-bencilpiperidil-1) $\gamma$ -clorocarbonio. Punto de fusión: 105-109°C (con descomposición).

25 n) N-{3- $\zeta$ (bencilamino)-(hexahidro-1H-azepin-1-il)metilenamino $\gamma$ -propil}-eritromicilamina

por reacción de A con cloruro de  $\zeta$ (bencilamino)-(hexahidro-1H-azepin-1-il) $\gamma$ -clorocarbonio. Punto de fusión: 115-118°C (con descomposición).

30 o) N-{3- $\zeta$ (fenetilamino)-(hexahidro-1H-azepin-1-il)me-

1

tilenamino-7-propil}-eritromicilamina

5

por reacción de A con cloruro de  $\overline{\overline{\text{fenetilamino}}}$ -  
 -(hexahidro-1H-azepin-1-il)-7-clorocarbonio. Punto de  
 fusión: 109-112°C (con descomposición).

10

p) N- $\left\{3-\overline{\overline{\text{fenoxietilamino}}}$ -(hexahidro-1H-azepin-1-il)-  
 -metilenamino-7-propil}-eritromicilamina

por reacción de A con cloruro de  $\overline{\overline{\text{fenoxietilamino}}}$ -  
 -(hexahidro-1H-azepin-1-il)-7-clorocarbonio. Punto de  
 fusión: 118-120°C (con descomposición).

15

q) N- $\left\{3-\overline{\overline{\text{ciclohexilamino}}}$ -(hexahidro-1H-azepin-1-il)-  
 -metilenamino-7-propil}-eritromicilamina

por reacción de A con cloruro de  $\overline{\overline{\text{ciclohexilamina}}}$ -  
 -(hexahidro-1H-azepin-1-il)-7-clorocarbonilo. Punto de  
 fusión: 119-124°C (con descomposición).

20

r) N- $\left\{3-\overline{\overline{\text{bis}}}$ -(dimetilamino)-metilenamino-7-propil}-eri--  
 tromicilamina

25

por reacción de A con cloruro de  $\overline{\overline{\text{bis}}}$ -(dimetilami-  
 no)-7-clorocarbonilo. Punto de fusión: 110°C (con des-  
 composición).

30

s) N- $\left\{3-\overline{\overline{\text{dimetilamino}}}$ -(dibencilamino)-metilenamino-7-  
 -propil}-eritromicilamina

1

por reacción de A con cloruro de  $\angle$ (dimetilamino)-  
-(dibencilamino)-clorocarbonio. Punto de fusión: -  
116-119°C (con descomposición).

5

t) N-{3- $\angle$ (dimetilamino)-(pirrolidinil-1)-metilenamino}-  
-propil}-eritromicilamina

10

por reacción de A con cloruro de  $\angle$ (dimetilamino)-(pi-  
rrolidinil-1)-clorocarbonio. Punto de fusión: 135°C  
(con descomposición).

15

u) N-{3- $\angle$ (dimetilamino)-(morfolinil-4)-metilenamino}-  
-propil}-eritromicilamina

por reacción de A con cloruro de  $\angle$ (dimetilamino)-  
-(morfolinil-4)-clorocarbonio. Punto de fusión: - -  
125°C (con descomposición).

20

v) N-{3- $\angle$ (dimetilamino)-(N-metil-anilino)-metilenami-  
no}-propil}-eritromicilamina

25

por reacción de A con cloruro de  $\angle$ (dimetilamino)-(N-  
-metil-anilino)-clorocarbonio. Punto de fusión: - -  
134-135°C (con descomposición).

30

w) N-{3- $\angle$ (dibencilamino)-(dietilamino)-metilenamino}-  
-propil}-eritromicilamina

por reacción de A con cloruro de  $\angle$ (dibencilamino)-

1

-(dietilamino)7-clorocarbonio. Punto de fusión: -  
130°C (con descomposición).

5

x) N-{3-[(dibencilamino)-bis-(2-metoxietil)-amino]-metil-  
enamino7-propil}-eritromicilamina

10

por reacción de A con cloruro de [(dibencilamino)-  
-(bis-(2-metoxietil)-amino)7-clorocarbonio. Punto  
de fusión: 95°C (con descomposición).

15

y) N-{3-[(bis-(dibencilamino)-metil-enamino7-propil)-  
-eritromicilamina

por reacción de A con cloruro de [bis-(dibencilami-  
no)7-clorocarbonio. Punto de fusión: 141-143°C (con  
descomposición).

20

z) N-{3-[(dibencilamino)-(pirrolidinil-1)-metil-enami-  
no7-propil}-eritromicilamina

por reacción de A con cloruro de [(dibencilamino)-  
-pirrolidinil-1)7-clorocarbonio. Punto de fusión: -  
125°C (con descomposición).

25

aa) N-{3-[(dibencilamino)-(piperidil-1)-metil-enamino7-  
-propil}-eritromicilamina

30

por reacción de A con cloruro de [(dibencilamino)-  
-(piperidil-1)7-clorocarbonio. Punto de fusión: 120-

1 -123°C (con descomposición).

5 ab) N-{3-[(dibencilamino)-(4-bencilpiperidil-1)-metileno]-propil}-eritromicilamina

por reacción de A con cloruro de [(dibencilamino)-(4-bencilpiperidil-1)-clorocarbonio. Punto de fusión: 118°C (con descomposición).

10 ac) N-{3-[(dibencilamino)-(morfolinil-4)-metileno]-propil}-eritromicilamina

15 por reacción de A con [(dibencilamino)-(morfolinil-4)-clorocarbonio. Punto de fusión: 123-125°C (con descomposición).

20 ad) N-{3-[(dibencilamino)-(4-metilpiperazinil-1)-metileno]-propil}-eritromicilamina

por reacción de A con cloruro de [(dibencilamino)-(4-metilpiperazinil-1)-clorocarbonio. Punto de fusión: 119-122°C (con descomposición).

25 ae) N-{3-[(dibencilamino)-(tiomorfolinil-4)-metileno]-propil}-eritromicilamina

30 por reacción de A con cloruro de [(dibencilamino)-(tiomorfolinil-4)-clorocarbonio. Punto de fusión: 129-132°C (con descomposición).

1

af) N- $\left\{3-\left[ \overline{\text{dibencilamino}} \right]-(\text{N-metil-anilino})-\text{metilenami-}\right.$   
no $\overline{7}$ -propil $\left. \right\}$ -eritromicilamina

5

por reacción de A con cloruro de  $\left[ \overline{\text{dibencilamino}} \right]-(\text{N-metil-anilino})\overline{7}$ -clorocarbonio. Punto de fusión: 115°C (con descomposición).

10

ag) N- $\left\{3-\left[ \overline{\text{N-metil-anilino}} \right]-(\text{N-metil-ciclohexilamino})-\right.$   
metilenamino $\overline{7}$ -propil $\left. \right\}$ -eritromicilamina

por reacción de A con cloruro de  $\left[ \overline{\text{N-metil-anilino}} \right]-(\text{N-metil-ciclohexilamino})\overline{7}$ -clorocarbonio. Punto de fusión: 120°C (con descomposición).

15

ah) N- $\left\{3-\left[ \overline{\text{N-metil-anilino}} \right]-(\text{pirrolidinil-1})-\text{metilenami-}\right.$   
no $\overline{7}$ -propil $\left. \right\}$ -eritromicilamina

20

por reacción de A con cloruro de  $\left[ \overline{\text{N-metil-anilino}} \right]-(\text{pirrolidinil-1})\overline{7}$ -clorocarbonio. Punto de fusión: 122-125°C (con descomposición).

25

ai) N- $\left\{3-\left[ \overline{\text{bis}}-(\text{N-metil-anilino})-\text{metilenamino}\overline{7}$ -propil $\left. \right\}$ -  
eritromicilamina

por reacción de A con cloruro de  $\left[ \overline{\text{bis}}-(\text{N-metil-anilino})\overline{7}$ -clorocarbonio. Punto de fusión: 138-140°C -- (con descomposición).

30

aj) N- $\left\{3-\left[ \overline{\text{N-bencil-anilino}} \right]-(\text{pirrolidinil-1})-\text{metilenami-}\right.$

1

no-7-propil}-eritromicilamina

por reacción de A con cloruro de  $\angle$ (N-bencil-anilino)-(pirrolidinil-1) $\angle$ -clorocarbonio. Punto de fusión: 117-119°C (con descomposición).

5

ak) N-{3- $\angle$ N-bencil-anilino)-(hexahidro-1H-azepin-1-il)-metilenamino-7-propil}-eritromicilamina

10

por reacción de A con cloruro de  $\angle$ (N-bencil-anilino)-(hexahidro-1H-azepin-1-il) $\angle$ -clorocarbonio. Punto de fusión: 123-126°C (con descomposición).

15

al) N-{3- $\angle$ bis-(4-bencilpiperidil-1)-metilenamino-7-propil}-eritromicilamina

por reacción de A con cloruro de  $\angle$ bis-(4-bencilpiperidil-1) $\angle$ -clorocarbonio. Punto de fusión: 128-130°C (con descomposición).

20

am) N-{3- $\angle$ (4-bencilpiperidil-1)-(pirrolidinil-1)-metilenamino-7-propil}-eritromicilamina

25

por reacción de A con cloruro de  $\angle$ (4-bencilpiperidil-1)-(pirrolidinil-1) $\angle$ -clorocarbonio. Punto de fusión: 122°C (con descomposición).

30

an) N-{2- $\angle$ (bencilamino)-(dimetilamino)-metilenamino-7-etil}-eritromicilamina

1

por reacción de B con cloruro de  $\angle$ (bencilamino)-(di-  
metilamino) $\gamma$ -clorocarbonio. Punto de fusión: 118-  
-119°C (con descomposición).

5

ao) N-{2- $\angle$ (bencilamino)-(dietilamino)-metilenamino $\gamma$ -  
-etil}-eritromicilamina

10

por reacción de B con cloruro de  $\angle$ (bencilamino)-  
-(dietilamino) $\gamma$ -clorocarbonio. Punto de fusión 116-  
-118°C (con descomposición).

15

ap) N-{2- $\angle$ (bencilamino)-(diisopropilamino)-metilenami-  
no $\gamma$ -etil}-eritromicilamina

por reacción de B con cloruro de  $\angle$ (bencilamino)-  
-(diisopropilamino) $\gamma$ -clorocarbonio. Punto de fusión:  
111-112°C (con descomposición).

20

aq) N-{2- $\angle$ (bencilamino)-(di-(2-metoxietil)-amino)-me-  
tilenamino $\gamma$ -propil}-eritromicilamina

25

por reacción de C con cloruro de  $\angle$ (bencilamino)-(di-  
-(2-metoxietil)-amino) $\gamma$ -clorocarbonio. Punto de fu-  
sión: 109-111°C (con descomposición).

30

ar) N-{2- $\angle$ (bencilamino)-(tiomorfolinil-4)-metilenami-  
no $\gamma$ -propil}-eritromicilamina

por reacción de C con cloruro de  $\angle$ (bencilamino)-

1                   -(tiomorfolinil-4)/-clorocarbonio. Punto de fusión:  
121-124°C (con descomposición).

5                   as) N-{2-[(bencilamino)-(N-etil-ciclohexilamino)-metil-  
enamino]-etil}-eritromicilamina

                  por reacción de B con cloruro de [(bencilamino)-(N-  
-etil-ciclohexilamino)]-clorocarbonio. Punto de fu-  
sión: 119-124°C (con descomposición).

10

                  at) N-{2-[(bencilamino)-(N-fenil-bencilamino)-metilen-  
amino]-etil}-eritromicilamina

15

                  por reacción de B con cloruro de [(bencilamino)-(N-  
-fenil-bencilamino)]-clorocarbonio. Punto de fu- -  
sión: 126-128°C (con descomposición).

20

                  au) N-{2-[(bencilamino)-(4-bencilpiperazinil-1)-metilen  
amino]-etil}-eritromicilamina

25

                  por reacción de B con cloruro de [(bencilamino)-(4-  
-bencilpiperazinil-1)]-clorocarbonio. Punto de fu-  
sión: 117-119°C (con descomposición).

30

                  av) N-{2-[(bencilamino)-(N-metil-bencilamino)-metilena  
mino]-etil}-eritromicilamina

                  por reacción de B con cloruro de [(bencilamino)-(N-

1 -metil-bencilamino)7-clorocarbonio. Punto de fusión:  
128-130°C (con descomposición).

5 aw) N-{2-[(bencilamino)-(N-etil-bencilamino)-metilenami-  
no]7-etil}-eritromicilamina

10 por reacción de B con cloruro de [(bencilamino)-  
-(N-etil-bencilamino)7-clorocarbonio. Punto de fu-  
sión: 122-123°C (con descomposición).

15 ax) N-{2-[(pirrolidinil-1)-(etilamino)-metilenamino]7-  
-propil}-eritromicilamina

por reacción de C con cloruro de [(pirrolidinil-1)-  
-(etilamino)7-clorocarbonio. Punto de fusión: 110-  
-111°C (con descomposición).

20 ay) N-{2-[(pirrolidinil-1)-(dietilamino)-metilenamino]7-  
-propil}-eritromicilamina

25 por reacción de C con cloruro de [(pirrolidinil-1)-  
-(dietilamino)7-clorocarbonio. Punto de fusión: 107  
-108°C (con descomposición).

30 az) N-{2-[(pirrolidinil-1)-(n-butilamino)-metilenami-  
no]7-propil}-eritromicilamina

por reacción de C con cloruro de [(pirrolidinil-1)-  
-(n-butilamino)7-clorocarbonio. Punto de fusión: --

1 113°C (con descomposición).

5 ba) N-{2-[pirrolidinil-1)-(ter-butilamino)-metilena-  
mino]-propil}-eritromicilamina

por reacción de C con cloruro de [pirrolidinil- -  
 -1)-(ter-butilamino)]-clorocarbonio. Punto de fu-  
 sión: 106-109°C (con descomposición).

10 bb) N-{2-[di-(pirrolidinil-1)-metilena-  
mino]-propil}-eritromicilamina

15 por reacción de C con cloruro de [di-(pirrolidi- -  
 nil-1)]-clorocarbonio. Punto de fusión: 104-110°C  
 (con descomposición).

20 bc) N-{2-[pirrolidinil-1)-(ciclohexilamino)-metilena-  
mino]-propil-eritromicilamina

por reacción de C con cloruro de [pirrolidinil-1)-  
 -(ciclohexilamino)]-clorocarbonio. Punto de fusión:  
 116- 119°C (con descomposición).

25 bd) N-{2-[pirrolidinil-1)-(3,4,5-trimetoxibencilami-  
no)-metilena-  
mino]-propil}-eritromicilamina

30 por reacción de C con cloruro de [pirrolidinil-1)-  
 -(3,4,5-trimetoxi-bencilamino)]-clorocarbonio. Pun-  
 to de fusión: 124-127°C (con descomposición).

1

be) N-{2-[pirrolidinil-1)-(4-bencilpiperidil-1)-metil  
enamino]-propil}-eritromicilamina

5

por reacción de C con cloruro de [pirrolidinil- -  
-1)-(4-bencilpiperidil-1)]-clorocarbonio. Punto de  
fusión: 120°C (con descomposición).

10

bf) N-{2-[N-metil-anilino)-(dimetilamino)-metilenami-  
no]-etil}-eritromicilamina

por reacción de B con cloruro de [N-metil-anili-  
no)-(dimetilamino)]-clorocarbonio. Punto de fusión:  
129-132°C (con descomposición).

15

bg) N-{2-[ciclohexilamino)-(dicrolohexilamino)-metil-  
enamino]-propil}-eritromicilamina

20

por reacción de C con cloruro de [ciclohexilami-  
no)-(dicrolohexilamino)]-clorocarbonio. Punto de -  
fusión: 126-127°C (con descomposición).

25

bh) N-{2-[ciclohexilamino)-(4-bencilpiperidil-1)-me-  
tilenamino]-propil}-eritromicilamina

30

por reacción de C con cloruro de [ciclohexilami-  
no)-(4-bencilpiperidil-1)]-clorocarbonio. Punto de  
fusión: 124-125°C (con descomposición).

1 bi) N- $\left\{2-\left[4\text{-bencilpiperidil-1}\right]\text{-}(n\text{-butilamino})\text{-metileno-7-etil}\right\}$ -eritromicilamina

5 por reacción de B con cloruro de  $\left[4\text{-bencilpiperidil-1}\right]\text{-}(n\text{-butilamino})\text{-7-clorocarbonio}$ . Punto de fusión: 119-120°C (con descomposición).

10 bj) N- $\left\{2-\left[4\text{-bencilpiperidil-1}\right]\text{-}(ter\text{-butilamino})\text{-metileno-7-etil}\right\}$ -eritromicilamina

15 por reacción de B con cloruro de  $\left[4\text{-bencilpiperidil-1}\right]\text{-}(ter\text{-butilamino})\text{-7-clorocarbonio}$ . Punto de fusión: 113-116°C (con descomposición).

20 bk) N- $\left\{2-\left[4\text{-bencilpiperidil-1}\right]\text{-}(dicrolohexilamino)\text{-metileno-7-etil}\right\}$ -eritromicilamina

por reacción de B con cloruro de  $\left[4\text{-bencilpiperidil-1}\right]\text{-}(dicrolohexilamino)\text{-7-clorocarbonio}$ . Punto de fusión: 125-132°C (con descomposición).

#### Ejemplo 4

25 N- $\left\{3-\left[2\text{-fural}\right]\text{-}(pirrolidinil-1)\text{-metileno-7-propil}\right\}$ -eritromicilamina

30 Una solución de 1,58 g (0,002 moles) de 3-  
-amino-propil-eritromicilamina y 0,6 g (0,006 moles) de trietilamina en 20 ml de cloruro de metileno es mez

1 clada a la temperatura ambiente, con agitación y exclusión de la humedad, con 0,66 g (0,003 moles) de cloruro de  $\left[ \left( \text{fúril-2} \right) - \left( \text{pirrolidinil-1} \right) \right]$ -clorocarbonio, disueltos en 10 ml de cloruro de metileno.

5 Se hace reaccionar posteriormente a la misma temperatura durante media hora más. El disolvente es separado por destilación en vacío, y el producto deseado es aislado por cromatografía en columna (sobre óxido de aluminio básico; cloroformo/metanol = 75 + 1) a partir del residuo sólido. Producto cristalino blanco.

10 Rendimiento: 0,67 g (36% de la teoría); punto de fusión: 95-100°C (con descomposición).

$\text{C}_{49}\text{H}_{86}\text{N}_4\text{O}_{13}$  (939,26)

15 Calculado: C 62,65 H 9,22 N 5,96  
Encontrado: 62,81 9,29 6,08

20 Análogamente, se sintetizaron los siguientes compuestos (en los ejemplos se designan las sustancias de partida 3-amino-propil-eritromicilamina como A, - - 2-aminoetil-eritromicilamina como B y 2-aminopropil- - -eritromicilamina como C).

25 a)  $\text{N} - \left\{ 3 - \left[ \left( \text{dimetilamino} \right) - \text{metilenamino} \right] - \text{propil} \right\} - \text{eritromicilamina}$

por reacción de A con cloruro de (dimetilamino)-clorocarbonio. Punto de fusión: 124°C (con descomposición).

30 b)  $\text{N} - \left\{ 3 - \left[ \left( \text{N-bencilmetilamino} \right) - \text{metilenamino} \right] - \text{propil} \right\} - \text{eritromicilamina}$

1

trombicilamina

por reacción de A con cloruro de (N-bencilmetilamino)-clorocarbonio. Punto de fusión: 121-123°C (con descomposición).

5

c) N-{3-[(pirrolidinil-1)-metilenamino]-propil}-eritromicilamina

10

por reacción de A con cloruro de (pirrolidinil-1)-clorocarbonio. Punto de fusión: 118-120°C (con descomposición).

15

d) N-{3-[(piperidil-1)-metilenamino]-propil}-eritromicilamina

por reacción de A con cloruro de (piperidil-1)-clorocarbonio. Punto de fusión: 121°C (con descomposición).

20

e) N-{3-[(hexahidro-1H-azepin-1-il)-metilamino]-propil}-eritromicilamina

25

por reacción de A con cloruro de (hexahidro-1H-azepin-1-il)-clorocarbonio. Punto de fusión: 120-123°C (con descomposición).

30

f) N-{3-[(morfolinil-4)-metilenamino]-propil}-eritromicilamina

1 por reacción de A con cloruro de (morfolinil-4)-clorocarbonio. Punto de fusión 124°C (con descomposición).

5 g) N-{3-[1-(dimetilamino)-etilidenamino]-propil}-eritromicilamina

10 por reacción de A con cloruro de [1-(dimetilamino)-(metil)]-clorocarbonio. Punto de fusión: 120°C (con descomposición).

h) N-{3-[1-(dietilamino)-etilidenamino]-propil}-eritromicilamina

15 por reacción de A con cloruro de [1-(dietilamino)-(metil)]-clorocarbonio. Punto de fusión 103°C (con descomposición).

20 i) N-{3-[1-(N-bencilmetilamino)-etilidenamino]-propil}-eritromicilamina

25 por reacción de A con cloruro de [1-(N-bencilmetilamino)-(metil)]-clorocarbonio. Punto de fusión: 118-120°C (con descomposición).

j) N-{3-[1-(pirrolidinil-1)-etilidenamino]-propil}-eritromicilamina

30 por reacción de A con cloruro de [1-(pirrolidinil-1)-

1

- -(metil)7-clorocarbonio. Punto de fusión: 124-126°C  
(con descomposición).

5

k) N-{3-71-(hexahidro-1H-azepin-1-il)-etilidenamino7-  
-propil}-eritromicilamina

por reacción de A con cloruro de 7(hexahidro-1H-aze  
pin-1-il)-metil)7-clorocarbonio. Punto de fusión: --  
132-134°C (con descomposición).

10

l) N-{3-71-(dietilamino)-butilidenamino7-propil}-eri--  
tromicilamina

por reacción de A con cloruro de 7(dietilamino)- --  
-(propil)7-clorocarbonio. Punto de fusión: 123°C --  
(con descomposición).

15

20

m) N-{3-71-(di-(2-metoxietil)-amino)-butilidenamino7-  
-propil}-eritromicilamina

por reacción de A con cloruro de 7(di-(2-metoxi- -  
etil)-amino-(propil)7-clorocarbonio. Punto de fu- -  
sión: 111-114°C (con descomposición).

25

30

n) N-{3-71-(pirrolidinil-1)-butilidenamino7-propil}- -  
-eritromicilamina

por reacción de A con cloruro de 7(pirrolidinil-1)-  
-(propil)7-clorocarbonio. Punto de fusión: 128-130°C

1 (con descomposición).

5 o) N-{3-[1-(dietilamino)-2-fenil-etilidenamino]-propil}-eritromicilamina

por reacción de A con cloruro de  $\angle$ [(dietilamino)-(bencil)]-clorocarbonio. Punto de fusión: 105-107°C (con descomposición).

10

p) N-{3-[1-(dibencilamino)-2-fenil-etilidenamino]-propil}-eritromicilamina

15

por reacción de A con cloruro de  $\angle$ [(dibencilamino)-(bencil)]-clorocarbonio. Punto de fusión: 116-118°C (con descomposición).

20

q) N-{3-[1-(pirrolidinil-1)-2-fenil-etilidenamino]-propil}-eritromicilamina

por reacción de A con cloruro de  $\angle$ [(pirrolidinil-1)-(bencil)]-clorocarbonio. Punto de fusión: 126-128°C (con descomposición).

25

r) N-{3-[1-(hexahidro-1H-azepin-1-il)-2-fenil-etilidenamino]-propil}-eritromicilamina

30

por reacción de A con cloruro de  $\angle$ [(hexahidro-1H-azepin-1-il)-(bencil)]-clorocarbonio. Punto de fusión: 114-117°C (con descomposición).

1

s) N-{3- $\overline{\alpha}$ -(dietilamino)-bencilidenamino $\overline{\gamma}$ -propil}-eritromicilamina

5

por reacción de A con cloruro de  $\overline{\gamma}$ [(dietilamino)-(fenil)]-clorocarbonio. Punto de fusión: 109-112°C - - (con descomposición).

10

t) N-{3- $\overline{\alpha}$ -(pirrolidinil-1)-bencilidenamino $\overline{\gamma}$ -propil}-eritromicilamina

por reacción de A con cloruro de  $\overline{\gamma}$ [(pirrolidinil-1)-(fenil)]-clorocarbonio. Punto de fusión: 132°C - - (con descomposición).

15

u) N-{3- $\overline{\alpha}$ -(pirrolidinil-1)-(orto-metoxi)-bencilidenamino $\overline{\gamma}$ -propil}-eritromicilamina

20

por reacción de A con cloruro de  $\overline{\gamma}$ [(pirrolidinil-1)-(orto-metoxifenil)]-clorocarbonio. Punto de fusión: 132-134°C (con descomposición).

25

v) N-{3- $\overline{\gamma}$ [(dietilamino)-(tienil-2)-metilenamino $\overline{\gamma}$ -propil]-eritromicilamina

por reacción de A con cloruro de  $\overline{\gamma}$ [(dietilamino)-(tienil-2)]-clorocarbonio. Punto de fusión: 117-118°C (con descomposición).

30

w) N-{3- $\overline{\gamma}$ [(pirrolidinil-1)-(tienil-2)-metilenamino $\overline{\gamma}$ -pro

1

1 }-eritromicilamina

por reacción de A con cloruro de  $\angle$ (pirrolidinil-1)-  
-(tienil-2) $\angle$ -clorocarbonio. Punto de fusión: 133-  
-135°C (con descomposición).

5

x) N-3- $\angle$ (piridil-3)-(pirrolidinil-1)-metilnamino $\angle$ -  
-propil}-eritromicilamina

10

por reacción de A con cloruro de  $\angle$ (piridil-3)-(pi--  
rrolidinil-1) $\angle$ -clorocarbonio. Punto de fusión: 112°C  
(con descomposición).

15

y) N-2- $\angle$ (heptahidro-1H-azocin-1-il)-metilnamino $\angle$ -  
-etil}-eritromicilamina

por reacción de B con cloruro de (heptahidro-1H-azo  
cin-1-il)-clorocarbonio. Punto de fusión: 118-119°C  
(con descomposición).

20

z) N-2- $\angle$ (hexahidro-1H-azepin-1-il)-metilnamino $\angle$ -pro-  
-pil}-eritromicilamina

25

por reacción de C con cloruro de (hexahidro-1H-aze-  
pin-1-il)-clorocarbonio. Punto de fusión: 114-116°C  
(con descomposición).

30

aa) N-3- $\angle$ (ciclohexil)-(pirrolidinil-1)-metilnamino $\angle$ -

1

-etil}-eritromicilamina

por reacción de B con cloruro de  $\angle$ (ciclohexil)-(pirrolidinil-1)-clorocarbonio. Punto de fusión: 121-122°C (con descomposición).

5

ab) N-{2- $\angle$ (bencilamino)-(ciclohexil)-metilenamino}-etil}-eritromicilamina

por reacción de B con cloruro de  $\angle$ (bencilamino)-(ciclohexil)-clorocarbonio. Punto de fusión: 117°C (con descomposición).

10

ac) N-{2- $\angle$ (ciclohexil)-(meta, para-dimetoxibencilamino)-metilenamino}-etil}-eritromicilamina

por reacción de B con cloruro de  $\angle$ (ciclohexil)-(meta, para-dimetoxibencilamino)-clorocarbonio. Punto de fusión: 128-130°C (con descomposición).

15

20

ad) N-{2- $\angle$ 1-(dietilamino)-2-fenil-etilidenamino}-etil}-eritromicilamina

por reacción de B con cloruro de  $\angle$ (dietilamino)-bencil-clorocarbonio. Punto de fusión: 117-119°C (con descomposición).

25

30

ae) N-{2- $\angle$ 1-(meta, para-dimetoxibencilamino)-2-fenil-etilidenamino}-etil}-eritromicilamina

1 por reacción de B con cloruro de  $\overline{\text{Z}}$ (meta,para-dime-  
toxi-bencilamino)-bencil $\overline{\text{Z}}$ -clorocarbonio. Punto de  
fusión: 124-128°C (con descomposición).

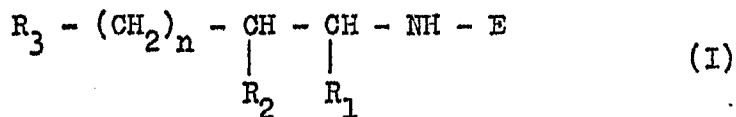
5 Los compuestos de la fórmula general I pue--  
den ser incorporados de manera en sí conocida en las -  
formas de preparados farmacéuticos usuales, por ejem--  
plo en soluciones, supositorios, tabletas, etc. La do-  
sis individual para adultos, en el caso de administra-  
10 ción por vía oral, es de 50 a 500 mg, y la dosis indi-  
vidual 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 recogen en las reivindicaciones siguientes:

25 1ª.- Procedimiento para la preparación de --  
nuevas 9-alcoholamino-eritromicinas de la fórmula gene  
ral I,



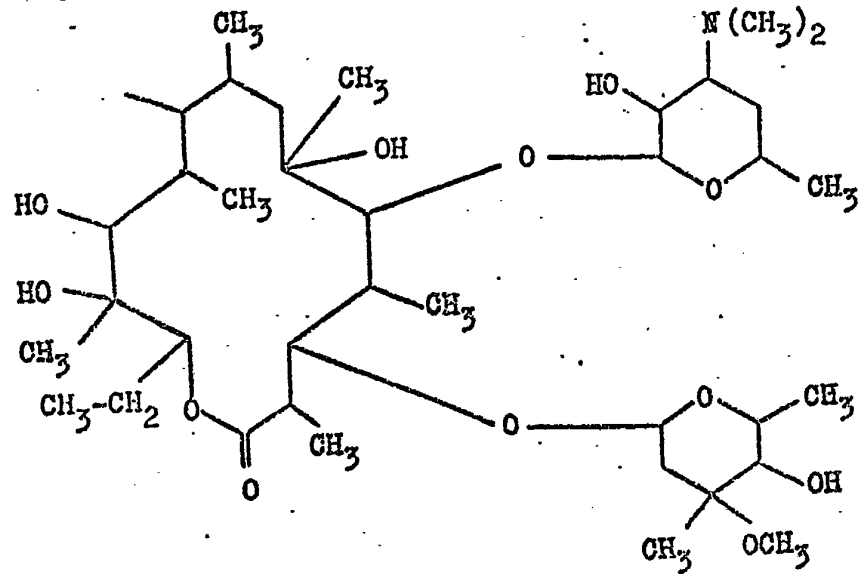
30

1

en la que E significa el grupo eritromicilo

5

10

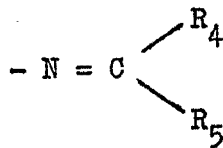


15

20

$R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono, 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;  $R_2$  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 de la fórmula general


25



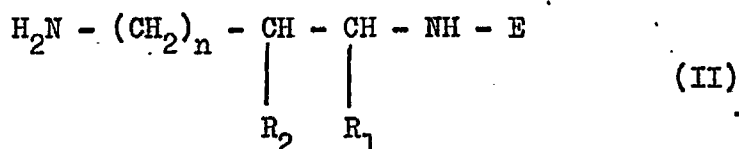
30

en donde  $R_4$  significa el grupo amino libre, un grupo

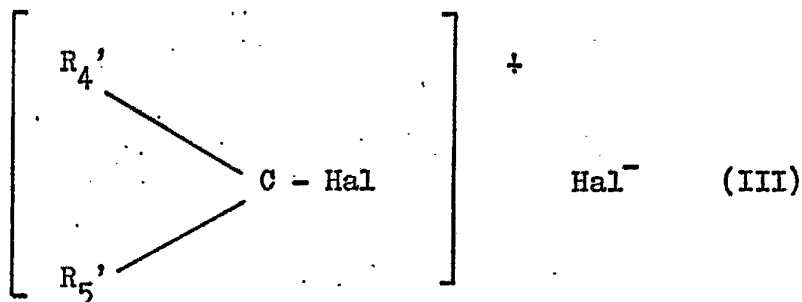
1 monoalcoholamino de cadena recta o ramificada con 1 a  
8 átomos de carbono, un grupo dialcoholamino de cadena  
5 recta o ramificada en total con 2 a 6 átomos de carbo-  
no, un grupo ciclohexilamino, un grupo N-alcohol-N-ci-  
clohexilamino con 1 a 3 átomos de carbono en la por- -  
ción alcohol, un grupo diciticlohexilamino, un grupo me-  
toxic alcoholamino con 1 a 3 átomos de carbono en la por-  
10 ción alcoholeno, un grupo dimetoxic alcoholamino con 1 a  
3 átomos de carbono en la porción alcoholeno, el grupo  
bencilamino o feniletilamino, cuyo radical fenilo pue-  
de estar sustituido eventualmente con uno, dos o tres  
grupos alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono, un grupo di-  
bencilamino o di-feniletilamino, el grupo benzhidrila-  
15 -amino, el grupo N-metil-N-bencilamino, el grupo N-fenil-  
-N-bencilamino, un grupo N-metil-N-fenilamino o N-etil-  
-N-fenilamino, o un grupo piperidino, pirrolidino, mor-  
folino, piperazino, hexametilenoimino, tiomorfolino o -  
heptametilenoimino, que eventualmente puede estar susti-  
tuido además con un grupo metilo o bencilo; y R<sub>5</sub> signi-  
20 fica el grupo amino libre, un grupo ciclohexilamino, -  
un grupo dialcoholamino con 2 a 6 átomos de carbono, -  
el grupo bencilamino, el grupo feniletilamino, el gru-  
po dibencilamino, el grupo fenoximetilamino o fenoxi-  
etilamino, el grupo N-fenil-N-bencilamino, el grupo N-  
25 -metil-N-fenilamino o un grupo piperidino, pirrolidi-  
no, morfolino, piperazino, tiomorfolino o hexametileno-  
imino, que eventualmente puede estar sustituido además  
con un radical bencilo, un átomo de hidrógeno, un radi-  
cal alcohol con 1 a 3 átomos de carbono, el radical -  
30 ciclohexilo, el radical bencilo o feniletilo, el grupo



1 fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con --  
 un grupo metoxi, el grupo tienilo, furilo o piridilo,  
 un grupo alcoholtilio con 1 a 3 átomos de carbono que --  
 eventualmente puede estar sustituido con un radical me  
 5 toxi o ciano, el grupo benciltio o feniltio, que even-  
 tualmente pueden estar sustituidos en el radical feni-  
 lo con un grupo metilo; pero pudiendo ser sólo uno de  
 los radicales  $R_4$  o  $R_5$  un grupo amino libre; y n signi-  
 fica los números 0 ó 1, y desus sales por adición de --  
 10 ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracteriza-  
 do porque se hacen reaccionar aminoalcoholaminoeritro-  
 micinas de la fórmula general II



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ , E y n son como arriba se han defini-  
 do, con sales de halógenocarbamidinio, sales de haloge  
 20 nuros de ácido carboxílico-imidio o sales de S-ésteres  
 de halógeno-ácido tiocarbónico-imidio de la fórmula ge  
 neral III,



129

1 en la que  $R'_4$  y  $R'_5$  poseen los significados arriba in-  
dicados para  $R_4$  y  $R_5$  con excepción del de un grupo ami-  
no libre, o uno de estos radicales o ambos radicales -  
5 significan grupos bencilamino, benzhidrilamino o tri-  
tilamino y eventualmente el otro radical representa un  
grupo amino sustituido tal como los que arriba se indi-  
can, y Hal significa un átomo de halógeno, en presen-  
cia de agentes fijadores de halogenuros de hidrógeno -  
en un disolvente orgánico anhidro inerte a temperatu-  
10 ras entre  $-25$  y  $+100^\circ\text{C}$ , y eventualmente a continuación,  
si los radicales  $R'_4$  y/o  $R'_5$  significan grupos bencil-  
amino, benzhidrilamino o tritilamino; los compuestos -  
así obtenidos son hidrogenados catalíticamente en un -  
disolvente orgánico polar a temperaturas entre  $0^\circ$  y --  
15  $150^\circ\text{C}$ , para obtener de este modo compuestos de la fór-  
mula general I, en la que el radical  $R_3$  representa un  
grupo guanidino, isotioureido o amidino con grupos ami-  
no libres  $R_4$  y/o  $R_5$ , y porque los compuestos de la fór-  
mula general I obtenidos son transformados en caso de-  
20 seado en sus sales por adición de ácido con ácidos or-  
gánicos o inorgánicos.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación -  
1ª, caracterizado porque la eliminación por hidrólisis  
de grupos protectores en los radicales  $R'_4$  y/o  $R'_5$  se  
efectúa mediante hidrógeno en presencia de platino o -  
paladio en forma finamente dividida.

30 3ª.- Procedimiento para la preparación de --  
nuevas 9-alcoholamino-eritromicinas.

127

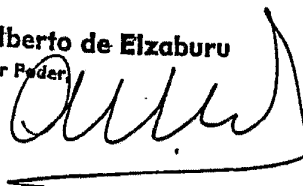
Tal y como se ha descrito en la Memoria que -  
antecede, y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 03 JUN 1977

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder



F C M

129