

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el sentido de la Memoria adjunta.

10 ES	11 NUMERO 474693	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 31.10.78	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO P 27 50 288.1	10.11.77	Rep.Fed.A1.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07H; A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 9-(W-HETEROARILAMINO-ALCOHILAMINO)-ERITROMICINAS"
--

71 SOLICITANTE (S) DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG
---

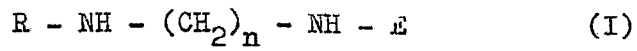
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Biberach an der Riss, República Federal Alemana
--

72 INVENTOR (ES) Dr. Eberhard Voitun, Dr. Bernd Wetzel, Dr. Roland Maier, Dr. Wolfgang Reuter, Dr. Uwe Lechner, Dr. Rolf G. Werner y Hanns Goeth
---

73 TITULAR (ES)
-----------------

74 REPRESENTANTE D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 70.180)
--

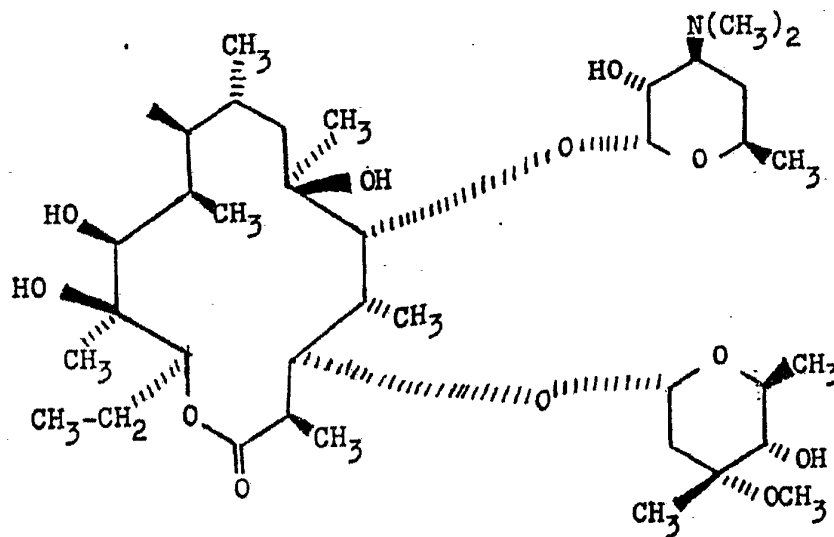
1 El invento concierne a nuevas 9-( $\omega$ -hetero  
 arilamino-alcoholamino)-eritromicinas de la fórmula gene-  
 ral I



a sus sales por adición de ácido farmacológicamente compa-  
 tibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, a un procedi-  
 miento para la preparación de estos compuestos, y a medi-  
 10 camentos que contienen estos compuestos:

En la fórmula general I antedicha:

E significa el grupo eritromicilo, +

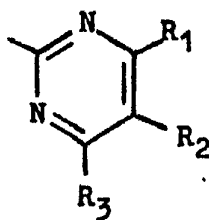


1 + (fórmula estructural según E. H. Massey y otros, J. Med.  
Chem. 17, 105 [1947]).

n significa el número 2 ó 3 y

R significa el grupo 2-pirimidinilo de la fórmula general

5



10

en la que

R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno, el grupo amino libre, el grupo metilo, el grupo hidroxilo libre, el grupo metoxi, el grupo amino libre, un grupo monoalcohilamino de cadena recta o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo dialcohilamino de cadena recta o ramificado con 2 a 8 átomos de carbono, un grupo hidroxialcohilamino de cadena recta o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo di-hidroxialcohilamino de cadena recta o ramificado con 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxialcohilamino de cadena recta o ramificado con en total 3 a 8 átomos de carbono, un grupo fenoxialcohilamino con 1-3 átomos de carbono en la porción alcohileno, un grupo fenilalcohilamino con 1 a 3 átomos de carbono en el radical alcohileno, un grupo difenilalcohilamino con 2 a 6 átomos de carbono en

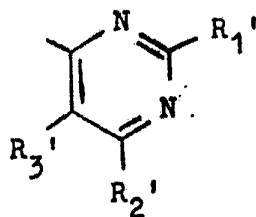
15

20

25

- 1 los radicales alcoholeno o el grupo piperidino;  
 $R_2$  significa un átomo de hidrógeno, el grupo fenilo, el grupo carboalcoxi con en total 2 a 4 átomos de carbono o el grupo nitro;
- 5  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo,  
 o
- R significa el grupo 4-pirimidinilo de la fórmula general,

10



en la que

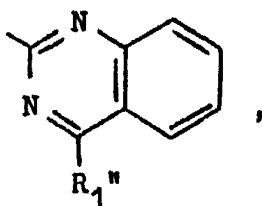
- 15  $R_1'$  tiene los significados arriba indicados para  $R_1$ , pero adicionalmente también un grupo fenilamino, que eventualmente puede estar sustituido en el radical fenilo, con 1 ó 2 átomos de cloro, un grupo pirrolidino, morfolino, tio morfolino, piperazino o hexametenimino, que eventualmen
- 20 te puede estar sustituido con un grupo metilo o bencilo;  
 $R_2'$  significa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo de cadena recta o ramificado con 1 a 5 átomos de carbono, un radical fenilo, un grupo hidroxilo libre, un grupo metoxi o dialcoholamino con en total 2 a 8 átomos de carbono y
- 25  $R_3'$  significa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo

1 de cadena recta o ramificado con 1 a 5 átomos de carbono,  
 un radical bencilo, que eventualmente puede estar sustitui  
 do en el radical fenilo con 1 a 3 grupos metoxi, un radi-  
 cal fenilo o un grupo carboalcoxi con en total 2 a 6 áto-  
 5 mos de carbono,

o

R significa el grupo 2-quinazolinilo de la fórmula general

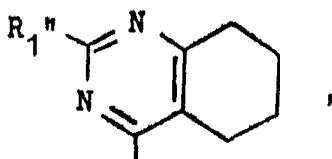
10



15

el grupo 4-(5,6,7,8-tetrahidro)-quinazolinilo de la fórmu  
 la general

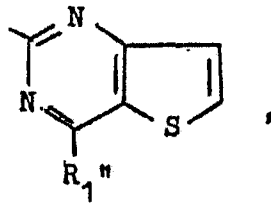
20



25

el grupo 2-tieno[3,2-d]pirimidinilo de la fórmula gene-  
 ral

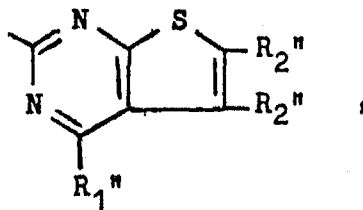
1



5

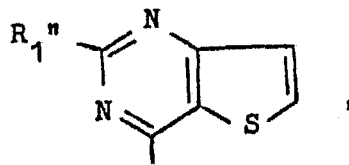
el grupo 2-tieno/2,3-d/pirimidinilo de la fórmula general

10



el grupo 4-tieno/3,2-d/pirimidinilo de la fórmula general

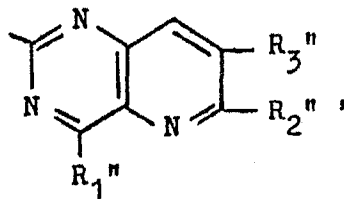
15



20

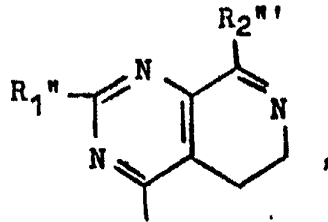
el grupo 2-pirido/3,2-d/pirimidinilo de la fórmula general

25



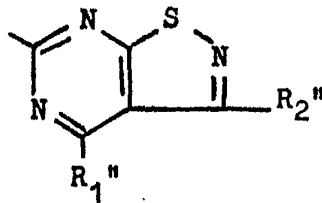
1 el grupo 5,6-dihidro-4-pirido[3,4-d]pirimidinilo de la fórmula general

5



el grupo 2-isotiazolo[5,4-d]pirimidinilo de la fórmula general

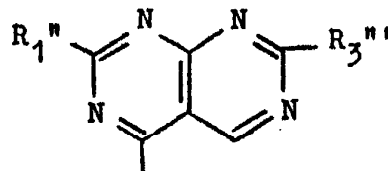
10



15

o el grupo 4-pirimido[4,5-d]pirimidinilo de la fórmula general

20



25

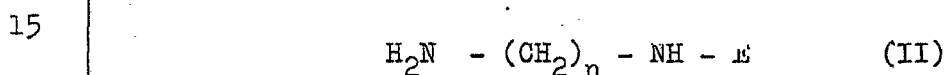
en donde, en las fórmulas generales antedichas, R<sub>1</sub>'' significa un átomo de hidrógeno, un grupo amino libre, un grupo monoalcohilamino con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo

1 dialcoholamino con 2 a 8 átomos de carbono o el grupo morfolino,  $R_2''$  significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo,  $R_2'''$  significa un átomo de hidrógeno o el grupo hidroxilo,  $R_3''$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono y  $R_3'''$  significa un grupo dialcoholamino con 2 a 6 átomos de carbono o el grupo fenilo.

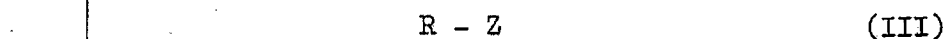
10 Todos los compuestos de la fórmula general I y sus sales son farmacológicamente valiosos, en especial son intensamente eficaces como antibacterianos.

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

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



en la que n y E son como se han definido arriba, con un compuesto de la fórmula general III,



25 en la que R es como arriba se ha definido y Z es un grupo sobrante activo, por ejemplo un átomo de halógeno, un grupo alcohol-sulfoxilo o alcohol-sulfonilo o un grupo alcohol-mercapto, en un disolvente polar, a temperaturas entre 20 y 150°C.

1                    Como disolventes sirven, por ejemplo, alcoho  
les, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo,  
dioxano, 1-metil-2-pirrolidinona o hexametiltriamida de  
ácido fosfórico. Si Z es un átomo de halógeno, la reac-  
5                    ción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un  
agente fijador de halogenuro de hidrógeno. Como agente  
fijador de halogenuro de hidrógeno sirve, por ejemplo,  
una cantidad equimolar de una base inorgánica u orgánica  
terciaria, tal como carbonato de sodio o trietilamina.

10                   Los compuestos de la fórmula general I pue-  
den ser transformados eventualmente de modo posterior en  
sus sales por adición de ácido fisiológicamente compati-  
bles con ácidos orgánicos o inorgánicos. Como ácidos  
entran en consideración, por ejemplo, ácido clorhídrico,  
15                   ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido  
cítrico, ácido laurilsulfónico, y ácido málico.

Las aminoalcoholamino-eritromicinas de la  
fórmula general II, que sirven como sustancias de partida  
pueden ser obtenidas, en el caso en que n signifique el  
20                   número 3, mediante reacción por adición de acrilonitrilo  
con la eritromicilamina (véase para ello también R. Ryden  
y otros, J. med. Chem. 16, 1059-1060 [19737]) y subsiguien-  
te reducción de la 9-N-(2-cianoetil)-eritromicilamina que  
se forma, mediante hidrógeno en presencia de metales fina-  
25                   mente divididos, tales como paladio, platino, níquel Raney

1 o cobalto Raney en un disolvente (alcoholes, agua o éteres  
cíclicos).

Si ha de prepararse un compuesto de la fórmu  
la general II, en que n es el número 2, se hace reaccio-  
5 nar nitroetileno por adición con la eritromicilamina en  
condiciones similares. La 9-N-(2-nitroetil)-eritromicil  
amina en tal caso obtenida es reducida exactamente igual  
a como lo es la 9-N-(2-cianoetil)-eritromicilamina arriba  
descrita, para formar la correspondiente aminoalcoholami  
10 noeritromicina de la fórmula II.

Los compuestos de partida de la fórmula gene  
ral III son conocidos de la bibliografía o pueden ser pre  
parados ayudándose de modos de procedimiento conocidos  
en la bibliografía.

15 La eritromicilamina puede ser preparada por  
hidrogenación catalítica de eritromicin-oxima (véase E.H.  
Massey y otros, J.med. Chem. 17, 105-107 (1974)).

Los compuestos de la fórmula general I poseen  
valiosas propiedades farmacológicas, y son especialmente  
20 eficaces contra bacterias gram-positivas y gram-negati-  
vas.

Las investigaciones en cuanto a la actividad  
antibacteriana se llevaron a cabo de acuerdo con el ensa-  
yo de difusión en agar y de acuerdo con el ensayo de dilu  
25 ciones en serie, ayudándose de la metodología descrita por

1 P. Klein en "Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis", Springer-Verlag, 1957, páginas 53 a 76 y 87 a 109.

5 Actúan especialmente bien como antibacterianas, todavía en concentraciones de 0,3 a 5,0 µg/ml contra *Staphylococcus aureus* SG 511 y *Streptococcus Aronson* y en concentraciones de 5 a 40 µg/ml contra *Escherichia coli*, por ejemplo, las siguientes sustancias:

10 N-(3-(2-dimetilamino-pirimidin-4-ilamino)propil)-eritromicilamina;

N-(3-(2-dimetilamino-5-metil-pirimidin-4-ilamino)propil)-eritromicilamina;

N-(3-(2-dimetilamino-6-metil-pirimidin-4-ilamino)propil)-eritromicilamina;

15 N-(3-(6-dimetilamino-pirimidin-4-ilamino)propil)-eritromicilamina;

N-(3-(2-dimetilamino-6-etil-pirimidin-4-ilamino)propil)-eritromicilamina;

20 N-(3-(2-dimetilamino-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ilamino)propil)-eritromicilamina

N-(3-(4-dimetilamino-pirimidin-2-ilamino)propil)-eritromicilamina

N-(3-(4-feniletilamino-pirimidin-2-ilamino)propil)-eritromicilamina;

25 N-(3-(2-dimetilamino-5-fenil-pirimidin-4-ilamino)propil)-

- 1 -eritromicilamina;  
N-(3-[2-amino-5-metil-pirimidin-4-ilamina]-propil)-eritromicilamina;  
N-(3-[4-dimetilamino-quinazolin-2-ilamino]-propil)-eritromicilamina;  
5 N-(3-[4-dimetilamino-tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-propil)-eritromicilamina;  
N-(3-[4-fenoxietilamino-pirimidin-2-ilamino]-propil)-eritromicilamina.

10 La toxicidad aguda, determinada en un ratón, se encuentra en todos los compuestos antes mencionados, en el caso de administración por vía oral y subcutánea, en valores  $DL_{50}$  superiores a 1,5 g/kg.

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

Ejemplo 1

N-(3-[2-dimetilamino-pirimidin-4-ilamino]-propil)-eritromicilamina

20 5,8g (0,0073 moles) de N-(3-aminopropil)-eritromicilamina, 1,18 g (0,0075 moles) de 4-cloro-2-dimetilamino-pirimidina y 0,7 g (0,007 moles) de trietilamina son disueltos en 50 ml de etanol absoluto y calentados a 140°C durante 4 horas en un recipiente cerrado.

25 Después del enfriamiento, el disolvente es separado por destilación en vacío, el residuo sólido es

1 disuelto en cloruro de metileno y esta solución es extraí-  
da 3 veces con agua. La fase orgánica es secada sobre sul-  
fato de sodio, el disolvente es separado por destilación en  
5 en columna (adsorbente : óxido de aluminio básico (Firma  
Woelm), eluyente : cloroformo/metanol (60 + 0,8)).

Tras separar por destilación el agente eluyente  
se obtiene una sustancia blanca, finamente cristalina.

Rendimiento: 3,1 g (47% de la teoría); punto de  
10 fusión 101°C (descomposición).

C	H	N	O	
46	84	6	12	(91,3,23)
Calculado	C	60,50	H	9,27
	N		9,20	
Encontrado		60,20	9,34	9,40

Analógamente, se sintetizaron los siguientes com-  
15 puestos (en los ejemplos se designa la sustancia de partida  
N-(3-amino-propil)-eritromicilamina como A y la sustancia de  
partida N-(2-aminoetil)-eritromicilamina como B.

a) N-(3-[2-metilamino-pirimidin-4-ilamino]-propil)-eritromi-  
cilamina por reacción de A con 4-cloro-2-metilamino-pirimidina.

20 Punto de fusión: 117°C (descomposición).

b) N-(3-[2-isopropilamino-pirimidin-4-ilamino]-propil)-eritro-  
micilamina por reacción de A con 4-cloro-2-isopropilamino-pirimi-  
dina.

Punto de fusión: 112°C (descomposición).

25 c) N-(3-[2-metoxietilamino-pirimidin-4-ilamino]-propil)-

- 1 eritromicilamina por reacción de A con 4-cloro-2-metoxi-  
etilaminopirimidina. Punto de fusión: 110°C (descomposi-  
ción)
- 5 d) N-(3-[2-dietilamino-pirimidin-4-ilamino]-propil)-eri-  
tromicilamina por reacción de A con 4-cloro-2-dietilami-  
no-pirimidina. Punto de fusión 99°C (descomposición).
- e) N-(3-[2-dietilamino-pirimidin-4-ilamino]-propil)-eritro-  
micilamina por reacción de A con 4-cloro-2-dietanolamino-  
-pirimidina. Punto de fusión: 108°C (descomposición).
- 10 f) N-(3-[2-bencilamino-pirimidin-4-ilamino]-propil)-eri-  
tromicilamina por reacción de A con 2-bencilamino-4-cloro-  
-pirimidina. Punto de fusión: 94°C (descomposición).
- 15 g) N-(3-[2-morfolino-pirimidin-4-ilamino]-propil)-eritro-  
micilamina por reacción de A con 4-cloro-2-morfolino-piri-  
midina. Punto de fusión: 116°C (con descomposición.)
- h) N-(3-[2-tiomorfolino-pirimidin-4-ilamino]-propil)-eri-  
tromicilamina por reacción de A con 4-cloro-2-tiomorfolino-  
-pirimidina. Punto de fusión: 121°C (descomposición).
- 20 i) N-(3-[2-piperidino-pirimidin-4-ilamino]-propil)-eritro-  
micilamina por reacción de A con 4-cloro-2-piperidino-piri-  
midina. Punto de fusión: 113°C (descomposición).
- 25 k) N-(3-[2-(4-bencil)-piperidino-pirimidin-4-ilamino]-pro-  
pil)-eritromicilamina por reacción de A con 4-cloro-2-(4-  
-bencil)-piperidino-pirimidina. Punto de fusión: 94°C (des-  
composición).

- 1) N-(3-(2-etanolamino-pirimidin-4-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 2-etanolamino-4-cloro-pirimidina. Punto de fusión: 113°C (descomposición).
- m) N-(3-(2-dimetilamino-6-metil-pirimidin-4-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 4-cloro-2-dimetilamino-6-metil-pirimidina. Punto de fusión: 109°C (descomposición).
- n) N-(3-(6-etil-2-dimetilamino-pirimidin-4-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 6-etil-4-cloro-2-dimetilamino-pirimidina. Punto de fusión: 91°C (descomposición).
- o) N-(3-(2-dimetilamino-6-isopropil-pirimidin-4-ilamino)-propil)-eritromicilamina, por reacción de A con 4-cloro-2-dimetilamino-6-isopropil-pirimidina. Punto de fusión: 118°C (descomposición).
- p) N-(3-(2-dimetilamino-6-fenil-pirimidin-4-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 4-cloro-2-dimetilamino-6-fenil-pirimidina. Punto de fusión: 123°C (descomposición).
- q) N-(3-(2-dimetilamino-6-hidroxi-pirimidin-4-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 4-cloro-2-dimetilamino-6-hidroxi-pirimidina. Punto de fusión: 175°C (descomposición).
- r) N-(3-(2-dimetilamino-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 4-cloro-2-

- 1 -dimetilamino-5-metil-pirimidina. Punto de fusión: 114°C  
(descomposición).
- s) N-(3-(5-amil-2-dimetilamino-pirimidin-4-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 5-amil-4-cloro-
- 5 -2-dimetilamino-pirimidina. Punto de fusión: 89°C (descomposición).
- t) N-(3-(2-dimetilamino-5-(3,4,5-trimetoxi)-bencil-pirimidin-4-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 4-cloro-2-dimetilamino-5-(3,4,5-trimetoxi)-bencil-pirimidina. Punto de fusión: 97°C (descomposición).
- 10 u) N-(3-(2-dimetilamino-5-fenil-pirimidin-4-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 4-cloro-2-dimetilamino-5-fenil-pirimidina. Punto de fusión: 93°C (descomposición).
- 15 v) N-(3-(5-carboetoxi-2-dimetilamino-pirimidin-4-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 5-carboetoxi-4-cloro-2-dimetilamino-pirimidina. Punto de fusión 66°C (descomposición).
- w) N-(3-(5-bencil-2-dimetilamino-6-metil-pirimidin-4-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 5-bencil-4-cloro-2-dimetilamino-6-metil-pirimidina. Punto de fusión: 105°C (descomposición).
- 20 x) N-(3-(5,6-dimetil-2-dimetilamino-pirimidin-4-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 4-cloro-
- 25 -5,6-dimetil-2-dimetilamino-pirimidina. Punto de fusión:

- 1 103°C (descomposición).  
y) N-(3-[5-butil-2-dimetilamino-6-metil-pirimidin-4-ilamino]-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 5-butil-4-cloro-2-dimetilamino-6-metil-pirimidina. Punto de fusión
- 5 89°C (descomposición).  
z) N-(3-[6-dimetilamino-pirimidin-4-ilamino]-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 4-cloro-6-dimetilamino-pirimidina. Punto de fusión: 100°C (descomposición).  
aa) N-(3-[6-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 4-cloro-6-metoxi-pirimidina. Punto de fusión: 84°C (descomposición).
- 10 ab) N-(3-[2-4-cloro-anilino-6-metil-pirimidin-4-ilamino]-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 2-(4-cloro)-anilino-4-cloro-6-metil-pirimidina. Punto de fusión: 116°C (descomposición).
- 15 ac) N-(3-[2-amino-6-metil-pirimidin-4-ilamino]-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 2-amino-4-cloro-6-metil-pirimidina. Punto de fusión: 121°C (descomposición).  
ad) N-(3-[2-amino-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 2-amino-4-cloro-5-metil-pirimidina. Punto de fusión: 119°C (descomposición).
- 20 ae) N-(3-[2-amino-5-(3,4,5-trimetoxi)-bencil-pirimidin-4-ilamino]-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 2-amino-4-cloro-5-(3,4,5-trimetoxi)-bencil-pirimidina. Punto de fusión: 104°C (descomposición).
- 25

- 1 af) N-(3-[4-dimetilamino-pirimidin-2-ilamino]-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 2-cloro-4-dimetil amino-pirimidina. Punto de fusión: 108°C (descomposición).
- 5 ag) N-(3-[4-amino-pirimidin-2-ilamino]-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 4-amino-2-cloro-pirimidina. Punto de fusión: 116°C (descomposición).
- ah) N-(3-[4-isopropilamino-pirimidin-2-ilamino]-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 2-cloro-4-isopropil amino-pirimidina. Punto de fusión: 124°C (descomposición).
- 10 ai) N-(3-[4-metoxietilamino-pirimidin-2-ilamino]-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 2-cloro-4-metoxi-etilaminopirimidina. Punto de fusión: 107°C (descomposición).
- 15 ak) N-(3-[4-bencilamino-pirimidin-2-ilamino]-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 2-cloro-4-bencilamino-pirimidina. Punto de fusión: 113°C (descomposición).
- 20 al) N-(3-[4-{2-fenil}-etilamino-pirimidin-2-ilamino]-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 2-cloro-4-(2-fenil)-etilamino-pirimidina. Punto de fusión: 94°C (descomposición).
- 25 am) N-(3-[4-{1-fenil}-etilamino-pirimidin-2-ilamino]-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 2-cloro-4-(1-fenil)-etilamino-pirimidina. Punto de fusión: 97°C (descomposición).
- an) N-(3-[4-{2-fenoxi}-etilamino-pirimidin-2-ilamino]-

- 1 -propil)-eritromicilamina por reacción de A con 2-cloro-  
-4-(2-fenoxi)-etilamino-pirimidina. Punto de fusión: 73°C  
(descomposición).
- ap) N-(3-[4-piperidino-pirimidin-2-ilamino]-propil)-eri-  
5 tromicilamina por reacción de A con 2-cloro-4-piperidino-  
-pirimidina. Punto de fusión 75°C (descomposición).
- aq) N-(3-[4-dibencilamino-pirimidin-2-ilamino]-propil)-  
-eritromicilamina por reacción de A con 2-cloro-4-dibenci-  
10 l amino-pirimidina. Punto de fusión: 87°C (descomposición).
- ar) N-(3-[pirimidin-2-ilamino]-propil)-eritromicilamina  
por reacción de A con 2-cloro-pirimidina. Punto de fusión:  
109°C (descomposición).
- as) N-(3-[4-metoxi-pirimidin-2-ilamino]-propil)-eritre-  
micilamina por reacción de A con 2-cloro-4-metoxi-pirimi-  
15 d ina. Punto de fusión: 99°C (descomposición).
- at) N-(3-[4-dimetilamino-6-metil-pirimidin-2-ilamino]-  
-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 2-cloro-  
-4-dimetilamino-6-metil-pirimidina. Punto de fusión: 116°C  
(descomposición).
- au) N-(3-[4-amino-5-carboetoxi-pirimidin-2-ilamino]-pro-  
pil)-eritromicilamina por reacción de A con 4-amino-5-  
-carboetoxi-2-cloro-pirimidina. Punto de fusión: 141°C  
(descomposición).
- av) N-(3-[5-carboetoxi-4-hidroxi-pirimidin-2-ilamino]-  
25 -propil)-eritromicilamina por reacción de A con 2-cloro-5-

- 1 -carboetoxi-4-hidroxi-pirimidina. Punto de fusión: 110°C  
(descomposición).
- aw) N-(3-(6-metil-5-nitro-4-piperidino-pirimidin-2-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 2-cloro-6-
- 5 -metil-5-nitro-4-piperidino-pirimidina. Punto de fusión:  
112°C (descomposición).
- ax) N-(3-(4,6-dimetil-5-fenil-pirimidin-2-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 2-cloro-4,6-dimetil-
- 10 -5-fenil-pirimidina. Punto de fusión: 108°C (descomposi-  
ción).
- ay) N-(2-(4-dimetilamino-pirimidin-2-ilamino)-etil)-eritromicilamina por reacción de B con 2-cloro-4-dimetilamino-
- pirimidina. Punto de fusión: 103°C (descomposición).
- az) N-(3-(2-dimetilamino-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-4-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción de A con
- 15 2-dimetilamino-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolina. Punto de fusión: 116°C (descomposición).
- ba) N-(3-(4-dimetilamino-quinazolin-2-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 2-cloro-4-dimetil
- 20 amino-quinazolina. Punto de fusión: 102°C (descomposición).
- bc) N-(3-(4-dimetilamino-tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 2-cloro-
- 25 -4-dimetilamino-tieno[3,2-d]pirimidina. Punto de fusión:  
120°C (descomposición).

- 1 bd) N-(3-(4-propilamino-tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 2-cloro-4-propilamino-tieno[3,2-d]pirimidina. Punto de fusión: 127°C (descomposición).
- 5 be) N-(3-(4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 2-cloro-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina. Punto de fusión: 116°C (descomposición).
- 10 bf) N-(3-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 4-cloro-tieno[2,3-d]pirimidina. Punto de fusión: 110°C (descomposición).
- 15 bg) N-(3-(2-morfolino-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 4-cloro-2-morfolino-tieno[2,3-d]pirimidina. Punto de fusión: 119°C (descomposición).
- 20 bh) N-(3-(2-morfolino-5,6-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 4-cloro-2-morfolino-5,6-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidina. Punto de fusión: 123°C (descomposición).
- 25 bi) N-(3-(4-dimetilamino-5,6-dimetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 2-cloro-4-dimetilamino-5,6-dimetil-tieno[2,3-d]pirimidina. Punto de fusión: 113°C (descomposición).
- bk) N-(3-(4-dimetilamino-5,6-tetrametilen-tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción

- 1 de A con 2-cloro-4-dimetilamino-5,6-tetrametilen-tieno[2,3-  
-d]pirimidina. Punto de fusión: 124°C (descomposición).
- bl) N-(3-[5-metil-4-morfolino-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-  
-2-ilamino]-propil)-eritromicilamina por reacción de A con  
5 2-cloro-5-metil-4-morfolino-isotiazolo[5,4-d]pirimidina.  
Punto de fusión: 125°C (descomposición).
- bm) N-(3-[4-dimetilamino-pirido[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-  
-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 2-cloro-4-  
-dimetilamino-pirido[3,2-d]pirimidina. Punto de fusión:  
10 109°C (descomposición).
- bn) N-(3-[4-amino-6-metil-pirido[3,2-d]pirimidin-2-ilami-  
no]-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 4-amino-  
-2-cloro-6-metil-pirido[3,2-d]pirimidina. Punto de fusión:  
88°C (descomposición).
- 15 bo) N-(3-[4-dimetilamino-7-metil-pirido[3,2-d]pirimidin-  
-2-ilamino]-propil)-eritromicilamina por reacción de A con  
2-cloro-4-dimetilamino-7-metil-pirido[3,2-d]pirimidina.  
Punto de fusión: 104°C (descomposición).
- bp) N-(3-[2-dimetilamino-8-hidroxi-5,6-dihidro-pirido[3,4-  
-d]pirimidin-4-ilamino]-propil)-eritromicilamina por reac-  
20 ción de A con 4-cloro-2-dimetilamino-8-hidroxi-5,6-dihidro-  
-pirido[3,4-d]pirimidina. Punto de fusión: 115°C (descom-  
posición).
- bq) N-(3-[2,7-bis-dimetilamino-pirimido[4,5-d]pirimidin-  
-4-ilamino]-propil)-eritromicilamina por reacción de A con  
25

- 1 2,7-bis-dimetilamino-4-cloro-pirimido[4,5-d]pirimidina.  
Punto de fusión: 159°C (descomposición).  
br) N-(3-[2-morfolino-7-fenil-pirimido[4,5-d]pirimidin-  
-4-ilamino]-propil)-eritromicilamina por reacción de A con
- 5 4-cloro-2-morfolino-7-fenil-pirimido[4,5-d]pirimidina.  
Punto de fusión: 172°C (descomposición).  
bs) N-(3-[2,4-bis-dimetilamino-s-triazin-6-ilamino]-pro-  
-pil)-eritromicilamina por reacción de A con 6-cloro-2,4-  
-bis-dimetilamino-s-triazina. Punto de fusión: 105°C (des-
- 10 composición).  
bt) N-(3-[2-dimetilamino-4-metilamino-s-triazin-6-ilamino]-  
-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 6-cloro-2-  
-dimetilamino-4-metilamino-s-triazina. Punto de fusión:  
125°C (descomposición).
- 15 bu) N-(3-[4-amino-2-dimetilamino-s-triazin-6-ilamino]-  
-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 4-amino-6-  
-cloro-2-dimetilamino-s-triazina. Punto de fusión: 135°C  
(descomposición).  
bv) N-(3-[2-dimetilamino-4-piperidino-s-triazin-6-ilamino]-  
-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 6-cloro-2-
- 20 -dimetilamino-4-piperidino-s-triazina. Punto de fusión:  
108°C (descomposición).  
bw) N-(3-[4-bencilamino-2-dimetilamino-s-triazin-6-ilami-  
-no]-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 4-bencil
- 25 amino-6-cloro-2-dimetilamino-s-triazina. Punto de fusión:

- 1 100°C (descomposición).  
bx) N-(3-(2-dimetilamino-4-feniletilamino-s-triazin-6-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 6-cloro-2-dimetilamino-4-fenil-etilamino-s-triazina. Punto de fusión 103°C (descomposición).
- 5 by) N-(3-(4-etoxi-2-dimetilamino-s-triazin-6-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 4-etoxi-6-cloro-2-dimetilamino-s-triazina. Punto de fusión: 113°C (descomposición).
- 10 bz) N-(3-(2,4-bis-metilamino-s-triazin-6-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 2,4-bis-metilamino-6-cloro-s-triazina. Punto de fusión: 116°C (descomposición).
- 15 ca) N-(3-(2,4-di-metoxi-s-triazin-6-ilamino)-propil)-eritromicilamina por reacción de A con 6-cloro-2,4-dimetoxi-s-triazina. Punto de fusión 122°C (descomposición).

Ejemplo 2

- 20 N-(3-(2-dimetilamino-6-metil-pirimidin-4-ilamino)-propil)-eritromicilamina  
7,92 g (0,01 moles) de N-(3-aminopropil)-eritromicilamina y 2,15 g (0,01 moles) de 2-dimetilamino-6-metil-4-metilsulfonil-pirimidina son disueltos en 50 ml de dimetilsulfóxido y calentados a 100°C durante 5 horas.
- 25 Después del enfriamiento, el disolvente es separado por destilación en alto vacío, el residuo es di-

1       suelto en cloruro de metileno y extraído con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se elimina el disolvente, y el residuo remanente se purifica por cromatografía en columna.

5       (Adsorbente: óxido de aluminio básico (Firma Woelm), eluyente: cloroformo/metanol (30 + 0,5)).

          El compuesto deseado es obtenido como polvo cristalino blanco.

10       Rendimiento: 4,7 g (51 % de la teoría). Punto de fusión 109°C (descomposición).

$C_{47}H_{86}N_6O_{12}$  (927,25)

Calculado:    C 60,88   H 9,35   N 9,06

Encontrado:   60,90    9,38    9,01

15       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

20       per-oral es de 50 a 500 mg, 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.

25

1

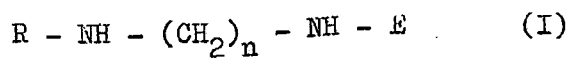
REIVINDICACIONES

5

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:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de 9-(ω-heteroarilamino-alcoholamino)-eritromicinas de la fórmula general

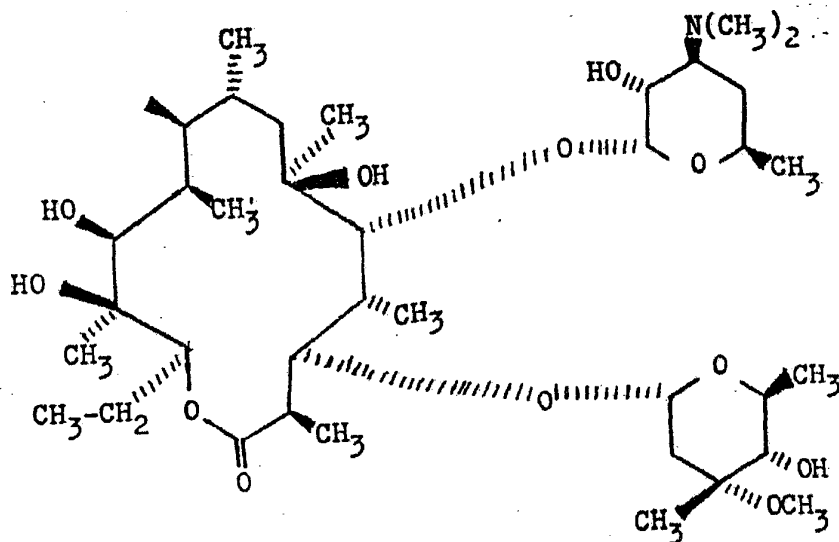


en la que E significa el grupo eritromicilo +

15

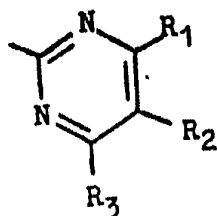
20

25



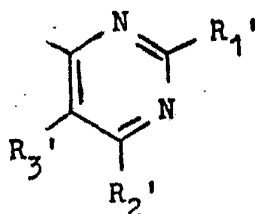
1 + (fórmula estructural según E. H. Massey y otros, J. Med.  
Chem. 12, 105 [1974]), n significa el número 2 ó 3 y R  
significa el grupo 2-pirimidinilo de la fórmula general

5



10 en la que R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno, el grupo me  
tilo, el grupo hidroxilo libre, el grupo metoxi, el grupo  
amino libre, un grupo monoalcoholamino de cadena recta o  
ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo dialcohol  
amino de cadena recta o ramificado con 2 a 8 átomos de  
15 ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo di-hidroxi  
alcoholamino de cadena recta o ramificado con 2 a 8 átomos  
de carbono, un grupo alcohalcoholamino de cadena recta o  
ramificado con en total 3 a 8 átomos de carbono, un grupo  
fenoxialcoholamino con 1-3 átomos de carbono en la porción  
20 alcoholeno, un grupo fenilalcoholamino con 1 a 3 átomos de  
carbono en el radical alcoholeno, un grupo difenilalcohol  
amino con 2 a 6 átomos de carbono en los radicales alcohol  
eno o el grupo piperidino; R<sub>2</sub> significa un átomo de hidró  
geno, el grupo fenilo, el grupo carboalcoxi con en total  
25 2 a 4 átomos de carbono o el grupo nitro; R<sub>3</sub> significa un

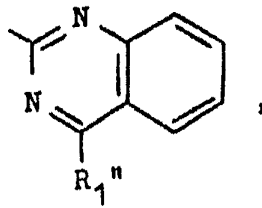
1 átomo de hidrógeno o el grupo metilo, o R significa el grupo  
 4-pirimidinilo de la fórmula general,



10 en la que R<sub>1</sub>' tiene los significados arriba indicados para  
 R<sub>1</sub>, pero adicionalmente representa también un grupo fenil-  
 amino, que eventualmente puede estar sustituido en el radi-  
 cal fenilo con 1 ó 2 átomos de cloro, un grupo pirrolidino,  
 morfolino, tiomorfolino, piperazino o hexametenimino,  
 que eventualmente puede estar sustituido con un grupo me-  
 tilo o bencilo; R<sub>2</sub>' significa un átomo de hidrógeno, un  
 15 radical alcohilo de cadena recta o ramificado con 1 a 5  
 átomos de carbono, un radical fenilo, un grupo hidroxil-  
 libre, un grupo metoxi o dialcoholamino con en total 2 a  
 8 átomos de carbono; y R<sub>3</sub>' significa un átomo de hidróge-  
 no, un radical alcohilo de cadena recta o ramificado con  
 20 1 a 5 átomos de carbono, un radical bencilo, que eventual-  
 mente puede estar sustituido en el radical fenilo con 1 a  
 3 grupos metoxi, un radical fenilo o un grupo carboalcoxi  
 con en total 2 a 6 átomos de carbono, o R significa el  
 grupo 2-quinazolinilo de la fórmula general

25

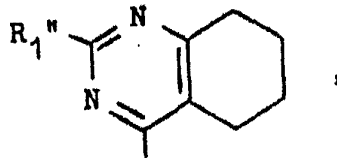
1



5

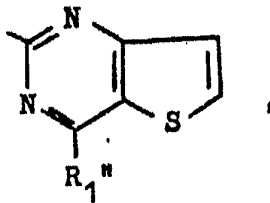
el grupo 4-(5,6,7,8-tetrahidro)-quinazolinilo de la fórmula general

10



el grupo 2-tieno[3,2-d]pirimidinilo de la fórmula general

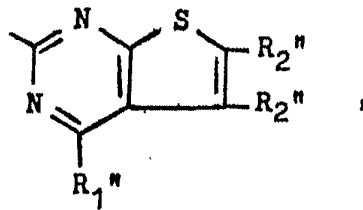
15



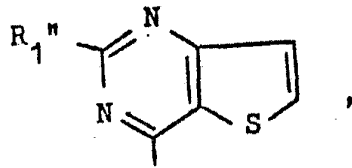
20

el grupo 2-tieno[2,3-d]pirimidinilo de la fórmula general

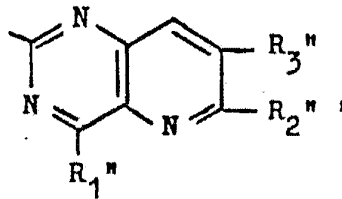
25



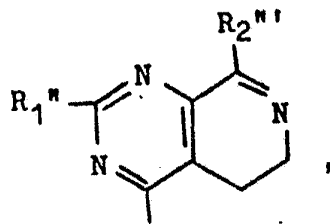
1 el grupo 4-tieno/3,2-dpirimidinilo de la fórmula general



10 el grupo 2-pirido/3,2-dpirimidinilo de la fórmula general

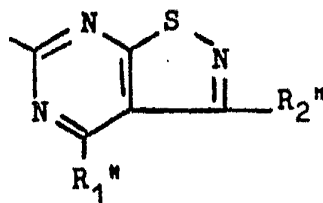


15 el grupo 5,6-dihidro-4-pirido/3,4-dpirimidinilo de la fórmula general



25 el grupo 2-isotiazolo/5,4-dpirimidinilo de la fórmula general

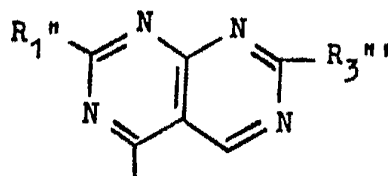
1



5

o el grupo 4-pirimido[4,5-d]pirimidinilo de la fórmula general

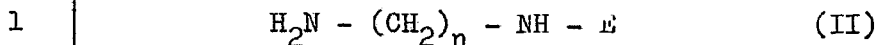
10



15

en donde, en las fórmulas generales antedichas,  $R_1''$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo amino libre, un grupo monoalcohilamino con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo dialcohilamino con 2 a 8 átomos de carbono o el grupo morfolino,  $R_2''$  significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo,  $R_2'''$  significa un átomo de hidrógeno o el grupo hidroxilo,  $R_3''$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono y  $R_3'''$  significa un grupo dialcohilamino con 2 a 6 átomos de carbono o el grupo fenilo, y sus sales farmacológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar una aminoalcohilamino-eritromicina de la fórmula general II

25



en la que n y E son como se han definido arriba, con un compuesto de la fórmula general III



en la que R es como arriba se ha definido y Z significa un grupo sobrante activo, en un disolvente polar a temperaturas entre 20 y 150°C, y los compuestos así obtenidos se transforman en caso deseado en sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos.

10

2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general III, en la que Z es un átomo de halógeno, con un compuesto de la fórmula general II en presencia de un agente fijador de halogenuro de hidrógeno.

15

3<sup>a</sup>.- "Procedimiento para la preparación de 9-(ω-heteroarilamino-alcoholamino)-eritromicinas".

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

20

25

1

Esta Memoria consta de treinta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 31.OCT.1978

P.A.

Fernando de Elzaburu  
Por Poder.



10

15

20

25