

ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

176894

Bejelentés napja: 1976. IV. 6.

(TO—1027)

Elsőbbsége: Német Szövetségi Köztársaság:

1975. IV. 7. (P 25 15 078.1)

1976. II. 19. (P 26 06 663.7 és P 26 06 662.6)

Közzététel napja: 1980. XI. 28.

Megjelent: 1982. I. 31.

Nemzetközi osztályozás:

C 07 H 17,08

Feltalálók:

dr. Wetzel Bernd vegyész, Biberach/Riss, dr. Woitun Eberhard vegyész, Biberach/Riss, dr. Maier Roland vegyész, Biberach/Riss, dr. Reuter Wolfgang vegyész, Laupertshausen, dr. Goeth Hanns mikrobiológus, Biberach/Riss, dr. Lechner Uwe állatorvos, Ummendorf, Német Szövetségi Köztársaság

Szabadalmas:

Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach/Riss, Német Szövetségi Köztársaság

Eljárás új 9-alkilamino-eritromicinek előállítására

1

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű új 9-alkilamino-eritromicinek és szerves vagy szervetlen savakkal alkotott farmakológiailag elviselhető savaddíciós sóik előállítására.

Az I általános képletben

E az E képletű eritromicincsoportot jelenti,

R₁ hidrogénatomot, egyenes vagy elágazó szénláncú 1—3 szénatomos alkil- vagy alkoxialkil-csoportot jelent az alkilénrészben 1—3, az alkoxirészben 1—5 szénatommal, vagy fenil- vagy benzilcsoportot jelent,

R₂ hidrogénatomot, hidroxilcsoportot, 1—3 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil- vagy fenilcsoportot,

R₃ 1—5 szénatomos, alifás aciloxi-, benzoiloxi-, 1—5 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxi-, amino-, 1—5 szénatomos monoalkilamino-, összesen 2—8 szénatomos dialkilamino-, 1—4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú hidroxialkil-amino-, összesen 2—8 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú di-(hidroxialkil)-amino-csoportot, az alkilénrészben 1 vagy 2 szénatomot tartalmazó fenilalkilamino-csoportot, a fenilrészben adott esetben egy vagy több halogénatommal vagy egy vagy több, 1—3 szénatomos alkil- vagy alkoxicsoporthal vagy hidroxilcsoportokkal szubsztituált fenilamino-csoportot, adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 1—5 szénatomos, alifás acilamino-, a fenilcsoportban adott esetben halogénatommal, metoxi- vagy karboxicsoporthal szubsztituált benzoilamino-csoportot, p-tolilszulfonamino-csoportot vagy 1—3

2

szénatomos alkilcsoportokkal N'-diszubsztituált hidrazinocsoportot jelent, amikor is az alkilcsoportok a közöttük levő nitrogénatommal együtt adott esetben oxigén-, kén- vagy egy további nitrogénatomot tartalmazó 5 vagy 6 tagú monociklusos, heterociklusos gyűrűt is alkothatnak, amelyben a további nitrogénatom 1—5 szénatomos alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy egy $\text{—N=CR}_4\text{R}_5$ általános képletű csoportot jelenthet, ahol R₄ jelentése aminocsoport, 1—8 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú monoalkilamino-csoport, 2—6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú dialkilamino-csoport, ciklohexilamino-csoport, N-alkil-N-ciklohexilamino-csoport az alkilrészben 1—3 szénatommal, diciklohexilamino-csoport, metoxialkilamino-csoport az alkilénrészben 1—3 szénatommal, dimetoxialkilamino-csoport az alkilénrészben 1—3 szénatommal, benzil- vagy fenetilamino-csoport, amelynek fenilrésze adott esetben egy, két vagy három 1—3 szénatomos alkoxicsoporthal lehet szubsztituálva, dibenzil- vagy di-fenetilaminocsoport, benzhidrilamino-, N-metil-N-benzilamino-, N-fenil-N-benzilamino-, N-metil-N-fenil- vagy N-etil-N-fenilamino-csoport vagy piperidino-, pirrolidino-, morfolino-, piperazino-, hexametilénimino-, tiomorfolino-csoport vagy adott esetben metil- vagy benzilcsoporttal szubsztituált heptametiléniminocsoport, és R₅ jelentése aminocsoport, ciklohexilamino-csoport, 2—6 szénatomos dialkilamino-csoport, benzilamino-, fenetilamino-, dibenzilamino-, fenoxi-

metil- vagy fenoxietilamino-, N-fenil-N-benzilamino-, N-metil-N-fenilamino-, piperidino-, pirrolidino-, morfolino-, piperazino-, tiomorfolinocsoport vagy adott esetben benzilcsoporttal szubsztituált hexametilénimino-csoport, vagy hidrogénatom, 1—3 szénatomos alkil-, ciklohexil-, benzil-, fenetilcsoport, adott esetben metoxicsoporthal szubsztituált feniltienil-, furil- vagy piridilcsoport, vagy 1—3 szénatomos, adott esetben metoxi- vagy cianocsoporttal szubsztituált alkiltiocsoport, benziltio- vagy adott esetben a fenilcsoportban metilcsoporttal szubsztituált feniltiocsoport, továbbá

R_3 alkoxialkilamino-, dialkilaminoalkilamino- vagy karbalkoxialkilamino-csoportot jelent 1—3 szénatommal az alkil- és 1—4 szénatommal az alkilénrészben, vagy tiazolilamino- vagy piridilamino-csoportot jelent,

n értéke 0 vagy 1, és

R_3 hidroxilcsoportot is jelenthet, ha n értéke 0.

Az I általános képletű vegyületek a következőképpen állíthatók elő:

a) Olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_3 a fenti jelentésű a $-N=CR_4R_5$ általános képletű csoport kivételével, és a többi jel a fenti jelentésű, egy II általános képletű eritromicilamint — ebben a képletben E a fenti jelentésű — egy III általános képletű aldehiddel vagy ketonnal — ebben a képletben R_1 , R_2 és n a fenti jelentésűek, és R'_3 R_3 -mal azonos jelentésű az $-N=CR_4R_5$ általános képletű csoport kivételével — redukálva kondenzálunk. Ha R'_3 jelentése szabad vagy monoszubsztituált aminocsoport, akkor ezeket a csoportokat egy könnyen lehasítható védőcsoporttal, például tritil-, karbobenzoxi- vagy 2-nitrofenilszulfenil-csoporttal meg kell védeni. A védőcsoportokat a reakció folyamán újra eltávolítjuk.

A reakció közben átmenetileg képződő Ia általános képletű azometint — ebben a képletben R_1 , R_2 , R'_3 és E a fenti jelentésűek — vagy elkülönítjük és ezt követően redukáljuk, vagy a redukciót elkülönítés nélkül, *in situ* hajtjuk végre.

A reakciót előnyösen poláris szerves oldószerben, például metanolban, etanolban, dioxánban, tetrahydrofuranban, dimetilformamidban vagy metilénkloridban, -25 és $+100$ °C között hajtjuk végre. Elvileg a kondenzáció oldószer nélkül is végrehajtható.

Redukálószerként hidrogént használhatunk finom eloszlású fém, például palládium, platina vagy Raney-nikkel jelenlétében 1 és 150 atm nyomáson, vagy fémhidrideket, például lítiumbórhidridet, nátriumbórhidridet, lítiumcianobórhidridet vagy alkálialkoxialumíniumhidridet.

b) Olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_3 aminocsoportot jelent, és a többi jel a fenti jelentésű, egy IV általános képletű ciano- vagy nitroalkilamino-eritromicilint — ebben a képletben R_1 , R_2 és E a fenti jelentésűek, és W ciano- vagy nitro-csoportot jelent — katalitikusan redukálunk, amikor is, ha W jelentése cianocsoport, olyan I általános képletű vegyületekhez jutunk, amelyek képletében n értéke 1 , ha pedig W jelentése nitrocsoport, olyanokhoz, amelyek képletében n értéke 0 .

A redukciót hidrogénnel finom eloszlású fémek, például palládium, platina, Raney-nikkel vagy Raney-kobalt jelenlétében, oldószerben, például vízben, metanol-

ban, etanolban, dioxánban vagy tetrahydrofuranban, 0 és 150 °C között, 1 — 150 atm nyomáson hajtjuk végre.

c) Olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_1 , R_2 és E a fenti jelentésűek, n értéke 0 és R_3 hidroxilcsoportot vagy szabad vagy monoalkilezett aminocsoportot jelent, egy II általános képletű eritromicilamint — ebben a képletben E a fenti jelentésű — egy V vagy VI általános képletű alkilénoxiddal vagy alkiléniminnel — ezekben a képletekben R_1 és R_2 a fenti jelentésűek, és R_6 hidrogénatomot vagy 1 — 3 szénatomos alkilcsoportot jelent — alkilezünk.

Ha a reakcióban V általános képletű vegyületet használunk, akkor a keletkezett I általános képletű vegyületben R_3 jelentése hidroxilcsoport, ha pedig VI általános képletű vegyülettel hajtjuk végre a reakciót, a kapott I általános képletű vegyületben R_3 szabad vagy monoalkilezett aminocsoportot jelent.

Az alkilezést oldószerben, például alkoholban vagy alkohol-víz elegyben hajtjuk végre 0 °C és a reakcióelegy forráspontja között, előnyösen 0 és 100 °C között.

d) Olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_1 , R_2 és E a fenti jelentésűek, n értéke 0 és R_3 jelentése hidroxilcsoport, egy VIII általános képletű azometin-aldehiddel vagy -ketont — ebben a képletben R_1 , R_2 és E a fenti jelentésűek — hidrogénnel finom eloszlású fém, például palládium, platina, Raney-nikkel vagy Raney-kobalt jelenlétében, oldószerben, például metanolban, etanolban vagy dioxánban 0 — 150 °C hőmérsékleten és 1 — 150 atm nyomáson, vagy fémhidridekkel, például lítium-, nátrium- vagy lítiumcianobórhidriddel vagy alkálialkoxialumíniumhidriddel -25 és $+50$ °C közötti hőmérsékleten redukálunk.

e) Olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_1 , R_2 és E a fenti jelentésűek, n értéke 0 és R_3 amino- vagy 1 — 5 szénatomos monoalkilamino- vagy 1 — 4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú hidroxialkilamino-csoportot, az alkilénrészben 1 vagy 2 szénatomot tartalmazó fenilalkilamino-csoportot, fenilamino-, alkoxialkilamino-, dialkilaminoalkilamino- vagy karbalkoxialkilamino-csoportot jelent 1 — 3 szénatommal az alkilrészben és 1 — 4 szénatommal az alkilénrészben, vagy tiazolilamino-, piridilamino- vagy 1 — 3 szénatomos alkilcsoportokkal N-diszubsztituált hidrazinocsoportot jelent, amikor is az alkilcsoportok a köztük levő nitrogénatommal együtt adott esetben oxigén-, kén- vagy egy további nitrogénatommal megszakított 5 vagy 6 tagú, monociklusos, heterociklusos gyűrűt is alkothatnak, és a gyűrű további nitrogénatomja 1 — 5 szénatomos alkilcsoporttal lehet helyettesítve, egy IX általános képletű azometint — ebben a képletben R_1 , R_2 és E a fenti jelentésűek, és R_7 hidrogénatomot, 1 — 5 szénatomos alkilcsoportot, 1 — 4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú hidroxialkilcsoportot, fenilalkilcsoportot az alkilrészben 1 vagy 2 szénatommal, fenil-, alkoxialkil-, dialkilaminoalkil-, karbalkoxialkil-, tiazolil- vagy piridilcsoportot jelent vagy 1 — 3 szénatomos alkilcsoportokkal diszubsztituált aminocsoportot jelent, amelynek alkilcsoportjai a köztük levő nitrogénatommal együtt adott esetben oxigén-, kén- vagy egy további nitrogénatommal megszakított 5 vagy 6 tagú monociklusos, heterociklusos gyűrűt is alkothatnak, és adott esetben ez a további nitrogénatom 1 — 5 szénatomos alkilcsoporttal lehet szubsztituálva — hidrogénnel finom eloszlású fém, például palládium, platina, Raney-nikkel, Raney-kobalt és oldószer, például me-

tanol, etanol vagy dioxán jelenlétében 0—150 °C között és 1—150 att között, vagy fémhidridekkel, például lítium- vagy nátriumbórhidriddel vagy lítiumcianobórhidriddel vagy alkálialkoxialumíniumhidriddel —25 és +50 °C között redukálunk.

f) Olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_1 , R_2 és E a fenti jelentésűek, és R_3 mono- vagy dialkilamino-, egyenes vagy elágazó szénláncú hidroxialkilamino-, egyenes vagy elágazó szénláncú di-(hidroxialkil)-amino-, alkoxialkilamino-, dialkilaminoalkilamino-, karbalkoxialkilamino-, tiazolilamino-, piridilamino- vagy fenilalkilamino-csoportot jelent, egy X általános képletű aminoalkilamino-eritromicint — ebben a képletben R_1 , R_2 , E és n a fenti jelentésűek — egy karbonilvegyülettel, például formaldehiddel, acetaldehiddel, benzaldehiddel, fenilacetaldehiddel vagy alifás hidroxialdehiddel redukáló körülmények között reagáltatunk, vagy a reakciót alkilénoxiddal hajtjuk végre, amikor is olyan I általános képletű vegyületek keletkeznek, amelyek képletében R_3 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú hidroxialkilamino- vagy di-(hidroxialkil)-amino-csoport.

A X általános képletű vegyület karbonilvegyülettel végrehajtott redukzív kondenzációját előnyösen poláris szerves oldószerben, például metanolban, etanolban, dioxánban vagy tetrahidrofuránban hajtjuk végre —25 és +100 °C között, hidrogénnel, finom eloszlású fém, például palládium, platina, Raney-nikkel, Raney-kobalt jelenlétében 1—150 atm nyomáson, vagy fémhidridekkel, például lítium- vagy nátriumbórhidriddel, lítiumcianobórhidriddel vagy alkálialkoxialumíniumhidriddel.

Alkilénoxidok használata esetén a X általános képletű vegyületek alkilezését oldószerben, például alkoholban vagy alkohol-víz elegyben, 0—100 °C-on hajtjuk végre.

Ha a X általános képletű vegyületet 1 : 1 mólárányban reagáltatjuk az alkilezőszerrel, akkor olyan I általános képletű vegyületekhez jutunk, amelyek képletében R_3 jelentése szekunder aminocsoport; ha viszont 1 : 2 a mólárány, akkor olyan I általános képletű vegyületek keletkeznek, amelyek képletében R_3 jelentése terc-aminocsoport.

g) Olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_1 , R_2 E és n a fenti jelentésűek, és R_3 adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált alifás acilamino-csoportot jelent az acilrészben 1—5 szénatommal, vagy benzamido- vagy p-toluolszulfonamido-csoportot jelent, egy X általános képletű aminoalkilamino-eritromicint — ebben a képletben R_1 , R_2 , E és n a fenti jelentésűek — acilezőszerrel, például a megfelelő alifás, aralifás vagy aromás karbonsavak savhalogenidjével, savanhidridjével, savamidacetáljával vagy savaminálszterével reagáltatjuk adott esetben hidrogénhalogenidet megkötő szer jelenlétében. A reakciót iners, szerves oldószerben —20 és +50 °C között, előnyösen —5 és +10 °C között hajtjuk végre; oldószerként étert, például dietil-étert, dioxánt, tetrahidrofuránt, metilénkloridot vagy aromás szénhidrogéneket használhatunk.

h) Olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_1 , R_2 , E és n a fenti jelentésűek, és R_3 szabad guanidincsoportot jelent (R_4 és R_5 szabad aminocsoportok), egy X általános képletű aminoalkilamino-eritromicint — ebben a képletben R_1 , R_2 , E és n a fenti jelentésűek — guanidincsoportokkal, például 1-guanil-3,5-dimetilpirazollal, S-alkilizotioikarbamid-, vagy O-alkilizokarbamid-sókkal reagáltatunk előnyösen

poláris oldószerben, például metanolban, etanolban, dioxánban, tetrahidrofuránban vagy a fenti oldószerke vízzel alkotott elegyeiben —25 és +100 °C között.

i) Olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_1 , R_2 , E és n a fenti jelentésűek, és R_3 szubsztituált guanidincsoportot (R_4 és/vagy R_5 szubsztituált aminocsoportok), szubsztituált amidincsoportot (R_4 szubsztituált aminocsoport, R_5 hidrogénatom, alkil-, ciklohexil-, benzil-, fenetil-, fenil-, tienil-, furil- vagy piridilcsoport) vagy szubsztituált izotioureidocsoportot (R_4 szubsztituált aminocsoport, R_5 alkiltiocsoport, benzil- vagy fenil-tiocsoport) jelent, egy X általános képletű aminoalkilamino-eritromicint — ebben a képletben R_1 , R_2 , E és n a fenti jelentésűek — egy XI általános képletű halogénkarbamidiniumsóval, karbonsav-imidiumhalogenid-sóval vagy halogén-tioszénsav-imidium-S-észter-sóval — ebben a képletben R'_4 és R'_5 azonosak R_4 és R_5 fent megadott jelentéseivel a szabad aminocsoport kivételével, és Hal halogénatomot jelent — hidrogénhalogenidet megkötő szer jelenlétében reagáltatunk.

A reakciót oldószerben, például benzolban, toluolban, klórbenzolban, széntetrakloridban, kloroformban, metilénkloridban vagy acetonitrilben, nedvesség kizárásával, —25 és +100 °C között, hidrogénhalogenid-megkötő szer jelenlétében hajtjuk végre; hidrogénhalogenidet megkötő szerként egy tercier szerves bázis, mint a trietilamin, vagy egy szerves bázis, mint a vízmentes nátriumhidrogénkarbonát egyenértékű mennyiségét használhatjuk.

Ha ezzel az eljárással olyan I általános képletű vegyületeket kívánunk előállítani, amelyek képletében R_3 szabad aminocsoportokat tartalmazó guanidino-, izotioureido- vagy amidincsoportokat jelent, akkor először olyan vegyületeket állítunk elő, amelyekben ezek az aminocsoportok például egy benzil-, benzhidril- vagy tritilcsoporttal védettek, és ezt a védőcsoportot a reakció befejeztével hidrogénezéssel eltávolítjuk. A hidrogénezést előnyösen szerves oldószerben, 0 és 150 °C között, előnyösen azonban szobahőmérsékleten hajtjuk végre. Oldószerként előnyösen poláris szerves oldószereket, például alkoholokat, észtereket, vagy dioxánt használunk. Hidrogénező katalizátorként hordozóanyagon finoman eloszlalt nemes fémek, például platina vagy palládium, használhatók.

Az I általános képletű vegyületek adott esetben szerves vagy szervesetlen savakkal átalakíthatók fiziológiailag elviselhető savaddíciós sóikká. Erre a célra például sósav, hidrogénbromid, kénsav, ecetsav, citromsav, laurilszulfonsav vagy almasav használhatók.

A kiindulási anyagként használt II általános képletű eritromicilamin eritromicil-oxim katalitikus hidrogénezésével állítható elő (Massey, E. H. és mtársai, J. Med. Chem. 17, 105—107 [1974]).

Azok a IV általános képletű vegyületek, amelyek képletében W cianocsoportot jelent, a XII általános képletű telítetlen nitrileknek — ebben a képletben R_1 és R_2 a fenti jelentésű — eritromicilaminra történő addíciójával állíthatók elő [Ryden, R. és mtársai, J. Med. Chem. 16, 1059—1060 (1973)].

Azok a IV általános képletű vegyületek, amelyek képletében W jelentése nitrocsoport, egy XIII általános képletű telítetlen nitroalkilénnek — ebben a képletben R_1 és R_2 a fenti jelentésűek — eritromicilaminra történő addíciójával állíthatók elő.

A III, V és VI általános képletű kiindulási anyagok az irodalomból ismertek, vagy ismert módszerekkel analóg módon állíthatók elő.

A VIII általános képletű vegyületek eritromicilamin és egy XV általános képletű diketon — ebben a képletben R_1 és R_2 a fenti jelentésű — kondenzációjával, a IX általános képletű vegyületek eritromicilamin és egy XVI általános képletű azometin-ke-ton vagy -aldehid megfelelő kondenzációjával állíthatók elő. A XVI általános képletben R_1 és R_2 a fenti jelentésűek, és R_7 jelentése hidrogénatom, alkil-, hidroxialkil-, fenilalkil-, fenil-, alkoxialkil-, dialkilaminoalkil-, karbalkoxialkil-, tiazolil- vagy piridilcsoport vagy alkilcsoportokkal diszubsztituált aminocsoport, amikor is ezek az alkilcsoportok a közöttük levő nitrogénatommal együtt egy oxigén-, kén- vagy egy további nitrogénatomot tartalmazó 5 vagy 6 tagú monociklusos, heterociklusos gyűrűt is alkothatnak, és ez a további nitrogénatom alkilcsoporttal lehet szubsztituálva.

A X általános képletű kiindulási vegyületeket a IV általános képletű ciano- vagy nitroalkilamino-eritromicin aktivált hidrogénnel például finom eloszlású fém, mint palládium, platina vagy Raney-nikkel jelenlétében végrehajtott redukálásával állítjuk elő.

A h) eljárásváltozatban használt guanidinezőszerek, például az 1-guanil-3,5-dimetilpirazol vagy az S-alkilizotio-karbamid-, illetve O-alkilizokarbamidok az irodalomból ismertek.

A XI általános képletű kiindulási vegyületek ugyancsak ismertek az irodalomból, vagy az irodalomban ismertetett módszerek szerint előállíthatók, például karbamid vagy tiokarbamid, karbonsavamid vagy ditiokarbaminsavészter és halogénezőszerek, például foszgén, tionilklorid, foszfor(V)klorid nem poláris oldószerekben, például benzolban, toluolban vagy 1,2-diklóretánban végrehajtott reakciójával (Ulrich H., The Chemistry of Imidoyl Halides, Plenum Press, New York, 1968).

Az I általános képletű vegyületeknek értékes farmakológiai tulajdonságaik vannak, elsősorban Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumokkal szemben hatásosak.

A baktériumellenes hatást az agar-diffúziós próba és a sorozathígítási próba szerint határoztuk meg, P. Klein módszereit alkalmazva (Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis", Springer-Verlag, 1957, 53.—76. és 87.—109.)

Staphylococcus aureus SG 511-gyel és Streptococcus aronsonnal szemben még 0,3—5,0 $\mu\text{g/ml}$ koncentrációban és Escherichia colival szemben még 10—40 $\mu\text{g/ml}$ koncentrációban is különösen hatásosak például a következő vegyületek:

N-(3-etilaminopropil)-eritromicilamin,
N-(3-benzilaminopropil)-eritromicilamin,
N-[3-(2-hidroxipropilamino)-propil]-eritromicilamin,
N-[3-bisz-(2-hidroxipropilamino)]-propil]-eritromicilamin,

N-(3-formilaminopropil)-eritromicilamin,
N-(2-hidroxietil)-eritromicilamin,
N-[3-(p-klór)-benzilaminopropil]-eritromicilamin,
N-[3-(p-metoxi)-benzilaminopropil]-eritromicilamin,
N-(2-aminoetil)-eritromicilamin,
N-[(1-metil-2-metoxi)-etil]-eritromicilamin,
N-(2-tozilaminoetil)-eritromicilamin,
N-[(1-metoximetil-2-metoxi)-etil]-eritromicilamin,
N-[3-[(hexahidro-1H-azepin-1-il)-(n-oktilamino)-metilénamino]-propil]-eritromicilamin,
N-[3-[(benzilamino)-(4-benzilpiperidil-1)-metilénamino]-propil]-eritromicilamin,
N-[3-[(dibenzilamino)-(4-benzilpiperidil-1)-metilénamino]-propil]-eritromicilamin,
N-[3-[(fúril-2)-(pirrolidinil-1)-metilénamino]-propil]-eritromicilamin,
N-[3- α -(diethylamino)-benzilidénamino]-propil]-eritromicilamin,
N-[3-1-(hexahidro-1H-azepin-1-il)-2-fenil-etilidénamino]-propil]-eritromicilamin,
N-[2-[(pirrolidinil-1)-(4-benzilpiperidil-1)-metilénamino]-propil]-eritromicilamin,
N-[3-[(N-benzilmetilamino)-metilénamino]-propil]-eritromicilamin,
N-[3-[(hexahidro-1H-azepin-1-il)-metilénamino]-propil]-eritromicilamin,
N-[2-(morfolinilamino)-etil]-eritromicilamin,
N-[3-bisz-(4-benzilpiperidil-1)-metilénamino]-propil]-eritromicilamin,
N-[3-1-(di-(2-metoxietil)-amino)-butilidénamino]-propil]-eritromicilamin,
N-[2-1-(diethylamino)-2-fenil-etilidénamino]-etil]-eritromicilamin,
N-[2-(2'-etoxietilamino)-etil]-eritromicilamin,
N-[2-(karbometoximetilamino)-etil]-eritromicilamin,
N-[2-(piridil-2-amino)-etil]-eritromicilamin,
N-[2-(tiazolil-2-amino)-etil]-eritromicilamin.

40 Baktériumellenes hatás meghatározása

Az elsősorban Gram-pozitív baktériumok ellen hatékony eritromicinnel és eddig ismert származékaival ellentétben a találmány szerinti új vegyületeknek részben jobb hatásuk van Gram-pozitív baktériumok ellen, másrészt kifejezetten hatásosak Gram-negatív baktériumok, például Escherichia coli és Pseudomonas aeruginosa ellen is; azaz az új eritromicin-származékok széles spektrumú antibiotikumként alkalmazhatók.

50 A következő táblázatban ismertetjük a találmány szerinti vegyületek néhány jellegzetes képviselőjének in vitro hatékonyságát az eritromicin és eritromicilamin hatékonyságával összehasonlítva. A legkisebb gátlási koncentrációt (MIC; $\mu\text{g/ml}$) sorozathígítási vizsgálat határoztuk meg.

1. táblázat

Vegyület	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	Staph. aureus SC 511	Sc. Aronson	E. Coli ATCC 9637	Ps. aeruginosa Hbg.
eritromicin	1,25	1,25	80	80
eritromicilamin	1,25	0,31	80	80
N-[(1-metoximetil-2-metoxi)-etil]-eritromicilamin	0,31	0,31	20	40
N-[3-(p-klór)-benzilaminopropil]-eritromicilamin	0,31	0,31	10	40
N-[3-(p-metoxi-benzil)-aminopropil]-eritromicilamin	0,31	0,08	5	40

Toxicitás meghatározása

A vizsgálandó vegyületeket 10—10 egérnek 500 és 1000 mg/kg adagban szubkután adtuk be, és a 14 napon belül elpusztult állatok számát feljegyeztük. Az eredményeket a következő táblázatban ismertetjük.

2. táblázat

Vegyület	A megfigyelési idő alatt elpusztult állatok száma	
	500	1000
mg/kg s. c.		
eritromicin	0	0
eritromicilamin	0	0
N-[(1-metoximetil-2-metoxi)-etil]-eritromicilamin	0	0
N-[3-(p-klór)-benzilamino-propil]-eritromicilamin	0	0
N-[3-(p-metoxi-benzil)-aminopropil]-eritromicilamin	0	0

Az összes vegyület toxicitása (LD_{50}) szubkután beadással, egészen meghatározva több, mint 1000 mg/kg.

A következő példák a találmány közelebbi megvilágítására szolgálnak. A hőmérsékleti adatokat Celsius-fokban adjuk meg.

A kiindulási vegyületek előállítás

A példa

N-(2-Nitroetil)-eritromicilamin

7,34 g eritromicilamint (0,01 mól) feloldunk 100 ml vízmentes etanolban, és jéggel való hűtés közben hozzácssepegtetjük 750 mg (0,012 mól) nitroetilén 20 ml etanolal készült oldatát. A reakcióelegyet fél óra hosszat 0°-on keverjük, majd az oldószert vákuumban elűzzük. A maradék kis részletekben etilacetát és petroléter 1 : 3 arányú elegyből átkristályosítható. Hozam: 7,8 g (96%). Olvadáspontja bomlás közben 120°.

Analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

a) N-[(1-metil-2-nitro)-etil]-eritromicilamin: készül eritromicilaminból és 1-nitro-propénből; 110—115 °C-on bomlik;

b) N-(2-nitro-propil)-eritromicilamin: készül eritromicilaminból és 2-nitro-propénből; 120 °-on bomlik;

c) N-[(2-nitro-1-fenil)-etil]-eritromicilamin: készül eritromicilaminból és nitrosztirolból, olvadáspontja 145—150°.

B példa

N-(Formilmetilén)-eritromicilamin

1,47 g (0,002 mól) eritromicilamin 30 ml vízmentes etanollal készült oldatához jég-hűtés közben hozzácssepegtetünk 150 mg (0,002 mól) 10 ml vízmentes etanol-

ban oldott glioxálmohidrátot. A reakcióelegyet 2 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A cím szerinti vegyület szintelen amorf por alakjában kapjuk. 125° felett bomlik.

Analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

a) N-(acetilmetilén)-eritromicilamin: készül eritromicilaminból és metilglioxálból. 120° felett bomlás közben olvad;

b) N-(benzoilmetilén)-eritromicilamin: készül eritromicilaminból és fenilglioxálból, olvadáspontja 136—140°;

c) N-(1-acetil)-etilidén-eritromicilamin: készül eritromicilaminból és diacetilből, olvadáspontja bomlás közben 140—145°;

d) N-(1-benzoil)-etilidén-eritromicilamin: készül eritromicilaminból és 1-fenilpropándion-1,2-ből, 154° felett bomlik;

e) N-(2-dietoxietilidén-1)-eritromicilamin: készül eritromicilaminból és glioxán-szemidietilacetátból. Olvadáspontja 117—120°;

f) N-(1-dietoxi-propilidén-2)-eritromicilamin: készül eritromicilaminból és metilglioxál-1,1-dietilacetátból. Olvadáspontja 129—130°;

g) N-(1,3-dioxán-2-il-metilén)-eritromicilamin: készül eritromicilaminból és 1,3-dioxán-2-aldehidből. Olvadáspontja 140—142°.

C példa

Diacetilfenilimin-eritromicilamin-kondenzációs termék

735 mg eritromicilamint (0,001 mól) és 160 mg diacetilmonofenilimint 4 óra hosszat 50 ml vízmentes etanolal visszafolyatás közben forralunk. A vékonyrétegekromatográfiai próba szerint az eritromicilamin gyakorlatilag teljesen átalakult. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a visszamaradó üveges anyagot bázisos alumíniumoxid-oszlopon 30 : 1 arányú metilénklorid-metanol-eleggyel eluáljuk. 280 mg cím szerinti terméket kapunk. $R_f=0,7$. Hozam: 38%. 135° felett bomlik. Tömegspektruma $M^+=849$. Molekulasúlya: 850,23.

D példa

N-[2-(3,4,5-Trimetoxifenilimino)-etilidén-1]-eritromicilamin

770 mg (0,001 mól) N-(formilmetilén)-eritromicilamint és 130 mg (0,0012 mól) trimetoxianilint 50 ml etanolban 80°-ra melegítünk. 9 óra elteltével vékonyrétegekromatográfiával nem mutatható ki többé kiindulási anyag. Az oldatot vákuumban szárazra pároljuk, körülbelül 50 ml étert adunk hozzá, és a felesleges trimetoxianilint le-szűrjük, majd az étert vákuumban eltávolítjuk. A kapott üvegszerű anyagot bázisos alumíniumoxid-oszlopon kromatografáljuk, 20 : 1 arányú metilénklorid-metanol elegyet használva. A cím szerinti termék a legnagyobb R_f -értékű anyag. Hozam: 390 mg (42%). 160°-on bomlik. Számított molekulasúlya 940,32, tömegspektruma $M^+=939$.

E példa

N-[2-(Hidroxietylilimino)-etilidén-1]-eritromicilamin

1 g N-formilmetilén-eritromicilamin (0,0013 mól) és 85 mg etanolamin keverékét 50 ml etanolban 4 óra hossz-
 5 szat 80°-on melegítjük. A vékonyrétegekromatográfiai
 próba szerint új anyag keletkezett $R_f=0,65$ értékkel
 (bázisos alumíniumoxidon, 30 : 1 arányú metilénklorid-
 -metanol eleggyel), és a kiindulási anyag teljesen eltűnt.
 Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a kapott nyers
 terméket azonos mennyiségű éter és petroléter eleggyével
 összekeverjük, és leszívjuk. Hozam: 760 mg (73%).
 Olvadáspontja 125—130°. Molekulasúlya 818,19; tö-
 megspéktruma: $M^+=817$.

A D és E példákkal analóg módon állíthatók elő a kö-
 vetkező vegyületek:

a) N-(2-metilimino-etilidén)-eritromicilamin: készül
 N-formilmetilén-eritromicilaminból és metilaminból.
 Olvadáspontja 122°;

b) N-(2-etilimino-etilidén)-eritromicilamin: készül N-
 -formilmetilén-eritromicilaminból és etilaminból. Olva-
 10 dásponja 129—135°;

c) N-(2-izopropilimino-etilidén)-eritromicilamin: ké-
 szül N-izopropilmetilén-eritromicilaminból és izopropil-
 aminból. Olvadáspontja 136—140°;

d) N-(2-butylimino-etilidén)-eritromicilamin: készül
 N-formilmetilén-eritromicilaminból és butilaminból.
 Olvadáspontja 132—135°;

e) N-(2-pentylimino-etilidén)-eritromicilamin: készül
 N-formilmetilén-eritromicilaminból és pentilaminból.
 Olvadáspontja 148—149°;

f) N-[2-(2'-dimetilamino-etilimino)-etilidén]-eritromi-
 cilamin: készül N-formilmetilén-eritromicilaminból és
 dimetilamino-etilaminból. Olvadáspontja 151—153°;

g) N-[2-(2'-etoxietilimino)-etilidén]-eritromicilamin:
 készül N-formilmetilén-eritromicilaminból és etoxietil-
 aminból. Olvadáspontja 160°;

h) N-[(2-karbometoximetilimino)-etilidén]-eritromi-
 cilamin: készül N-formilmetilén-eritromicilaminból és
 glicinmetilészterből. Olvadáspontja 140°;

i) N-(2-benzilimino-etilidén)-eritromicilamin: készül
 N-formilmetilén-eritromicilaminból és benzilaminból.
 Olvadáspontja 164°;

j) N-[2-(α -piridilimino)-etilidén]-eritromicilamin: ké-
 szül N-formilmetilén-eritromicilaminból és α -aminopiri-
 dinből. Olvadáspontja 126—130°;

k) N-(2-fenylimino-etilidén)-eritromicilamin: készül
 N-formilmetilén-eritromicilaminból és anilinból. Olva-
 15 dásponja 141—143°;

l) N-[2-(tiazolil-2-imino)-etilidén]-eritromicilamin:
 készül N-formilmetilén-eritromicilaminból és 2-amino-
 -tiazolból. Olvadáspontja 157—159°;

m) N-(3-etilimino-propilidén)-eritromicilamin: készül
 N-formilmetilén-eritromicilaminból és etilaminból. Ol-
 vadásponja 134—139°.

F példa

N-(1-Fenilhidrazono-etilidén)-eritromicilamin

1,46 g (0,002 mól) eritromicilamin és 150 mg glioxál-
 -monofenilhidrazont (Chem. Ber. 59, 856) addig melegi-
 tünk etanolban 80°-on, amíg vékonyrétegekromatográfia-
 6

val már nem mutatható ki kiindulási anyag (körülbelül
 4 óra). Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a vissza-
 maradó üvegszerű anyagot bázisos alumíniumoxid osz-
 5 lapon kromatografáljuk, 20 : 1 arányú kloroform-meta-
 nol elegyet használva eluensként. A legnagyobb R_f -érté-
 kű anyag a cím szerinti vegyület. Hozam: 600 mg (35%).
 145°-on bomlik.

Analóg módon állítható elő az N-(2-metilfenilhidra-
 10 zonoetilidén)-eritromicilamin eritromicilaminból és gli-
 oxál-metilfenilhidrazonból. Olvadáspontja 122—123°.

G példa

N-[2-(tiomorfolinilimino)-etilidén]-eritromicilamin

770 mg N-formilmetilén-eritromicilamin feloldunk
 40 ml vízmentes etanolban, és 150 mg N-amino-tiomor-
 20 folint adva hozzá szobahőmérsékleten 4 óra hossz-
 szat keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a mara-
 dékot 30 ml éterben felvesszük. 400 mg cím szerinti ter-
 mék kristályosodik ki (45%). $R_f=0,7$ (bázisos alumi-
 niumoxidon, 30 : 1 arányú kloroform-metanol eleggyel).
 25 Molekulasúlya 875,19. Tömegspéktruma 874.

Analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

a) N-(2-hidrazono-etilidén)-eritromicilamin: hidra-
 zin-hidrokloriddal. Olvadáspontja 152—155°;

b) N-(2-morfolinimino-etilidén)-eritromicilamin: N-
 -aminomorfolinnal. Olvadáspontja 160—165°;

c) N-[2-(metilpiperazinil-imino)-etilidén]-eritromicil-
 amin: N-amino-metilpiperazinnal. Olvadáspontja bom-
 30 lás közben 155—165°;

d) N-(2-piperidilimino-etilidén)-eritromicilamin: N-
 -amino-piperidinnel. Olvadáspontja 127—130°;

e) N-(2-dimetilhidrazono-etilidén)-eritromicilamin:
 N,N-dimetilhidrazinnal. Olvadáspontja 142—146°;

f) N-[2-(tiomorfolinil-S-oxid-imino)-etilidén]-eritro-
 40 micilamin: N-amino-tiomorfolin-S-oxiddal. Olvadás-
 pontja 132—138°;

g) N-[2-(tiomogrolinil-S,S-dioxid-imino)-etilidén]-
 -eritromicilamin: N-amino-tiomorfolin-S,S-dioxiddal.
 Olvadáspontja 146—149°.

A végtermékek előállítása

1. példa

N-[(1-Metil-2-metoxi)-etil]-eritromicilamin

1,46 g (0,002 mól) eritromicilamin 50 ml metanollal
 készült oldatához 450 mg metoxiacetont adunk, és a
 reakcióelegyet 2 óra hossz-
 5 szat szobahőmérsékleten kever-
 jük; ez alatt a reakció tökéletesen végbemegy. A reakció-
 elegyet 0°-ra lehűtjük, és részletekben feles mennyiségű
 nátriumbórhidridet adunk hozzá, majd az oldatot 2 óra
 hossz-
 60 szat keverjük, bepároljuk, vízzel felvesszük, és me-
 tilénkloriddal háromszor extraháljuk. A szárított kivo-
 natokból eltávolítjuk az oldószert, és a visszamaradó
 szilárd terméket vizes etanolból átkristályosítjuk. Ho-
 zam: 0,77 g (46%). 145° felett bomlás közben olvad.
 Hidrokloridjának olvadáspontja bomlás közben 180°
 65 felett van.

2. példa

N-(2-Hidroxipropil)-eritromicilamin

2,2 g (0,003 mól) eritromicilaminhoz és 450 mg 2-hidroxi-propionaldehidhez (0,006 mól) metanolban jégűtés közben azonnal hozzáadunk 1 g nátriumbórhidridet. A reakciókeveréket 2 óra hosszat 0°-on állni hagyjuk, majd az előző példához hasonlóan feldolgozzuk. Bázisos alumíniumoszlopon 13:1 arányú metilénklorid-metanol eleggyel kromatografálva a cím szerinti terméket kristályos alakban kapjuk. Hozam: 450 mg (20%). Molekulasúlya: 793,06. Tömegspektruma: $M^+ = 792$.

Analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

a) N-[(1-fenil-2-hidroxi)-etil]-eritromicilamin: készül eritromicilaminból és oxiacetofenonból. Olvadáspontja 127—130°;

b) N-[(1-metil-2-fenil-2-hidroxi)-etil]-eritromicilamin: készül eritromicilaminból és 1-hidroxi-1-fenil-2-propánból. Olvadáspontja 144—146°;

c) N-[(1-benzil-2-hidroxi)-etil]-eritromicilamin: készül eritromicilaminból és 1-fenil-2-hidroxi-2-propanonból. Olvadáspontja 132—138°;

d) N-[(1-metil-2-dietilamino)-etil]-eritromicilamin: készül eritromicilaminból és dietilaminoacetonnál. 122° felett bomlik;

e) N-[(1-metoximetil-2-metoxi)-etil]-eritromicilamin: készül eritromicilaminból és 1,3-dimetoxiacetonból. Olvadáspontja 111°;

f) N-[(1-etoximetil-2-etoxi)-etil]-eritromicilamin: készül eritromicilaminból és 1,3-dietoxi-acetonból: olvadáspontja 129—130°;

g) N-[(1-fenil-2-metoxi)-etil]-eritromicilamin: készül eritromicilaminból és metoxiacetofenonból. 150° felett bomlik.

3. példa

N-(2-Aminoetil)-eritromicilamin

1 g (0,0013 mól) N-(2-nitroetil)-eritromicilamin 50 ml etanolban 3 atm hidrogénnyomáson 500 mg platina-dioxid katalizátor jelenlétében bombában a hidrogénfelvétel befejeztéig hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük, és a reakcióelegyet szárazra bepároljuk. Bázisos alumíniumoxid oszlopon 10:1 arányú kloroform-metanol eleggyel kromatografálva a cím szerinti terméket kapjuk kristályos alakban. $R_f = 0,1$. Hozam: 600 mg (60%). Olvadáspontja bomlás közben 130—135°.

Analóg módon állítjuk elő a megfelelő nitrovegyületekből az alábbi vegyületeket:

a) N-[(2-amino-1-metil)-etil]-eritromicilamin: olvadáspontja bomlás közben 127—130°;

b) N-(2-amino-propil)-eritromicilamin: olvadáspontja bomlás közben 135—140°;

c) N-[(1-fenil-2-amino)-etil]-eritromicilamin: olvadáspontja 146—150° (bomlik).

4. példa

N-(3-Aminopropil)-eritromicilamin

4,58 g (0,002 mól) N-(2-cianoetil)-eritromicilamin feloldunk 200 ml metanolos ammóniában, és 1,0 g Raney-

nikkel jelenlétében autoklávban 90°-on, 100 atm hidrogénnyomáson 4 óra hosszat hidrogénezzük. A katalizátor kiszűrése után az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 50%-os ecetsavban feloldjuk. A komplex kötésű nikkelt kénhidrogénnek a nátriumacetáttal puffertolt oldatba történő vezetésevel nikkelszulfidként csapjuk ki. Ezt a csapadékot leszívátjuk, a szűrletet 2 n nátriumhidroxid-oldattal beállítjuk 7,3 pH-ra, és metilénkloriddal háromszor extraháljuk; a kivonatokat eldobjuk. Ezután az oldat pH értékét 10-re állítjuk be, és ismét háromszor extraháljuk metilénkloriddal. Az egyesített szerves fázisokat nátriumsulfát felett megszáritjuk és bepároljuk. A maradékot éter és petroléter elegyből átristályosítva fehér kristályos anyagot kapunk. Olvadáspontja 120—125°. Hozam: 1,16 g (73%).

Analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

a) N-[(3-amino-2-metil)-propil]-eritromicilamin: készül N-(2-cianopropil)-eritromicilaminból katalitikusan gerjesztett hidrogénnel. Olvadáspontja 115—118°.

b) N-[(3-amino-1-metil)-propil]-eritromicilamin: készül N-[(2-ciano-1-metil)-etil]-eritromicilaminból katalitikusan gerjesztett hidrogénnel. Olvadáspontja 128—132°.

c) N-[(3-amino-1-fenil)-propil]-eritromicilamin: készül N-[(2-ciano-1-fenil)-etil]-eritromicilaminból katalitikusan gerjesztett hidrogénnel. Olvadáspontja 135—140°.

5. példa

N-(2-Hidroxipropil)-eritromicilamin

0,73 g (0,001 mól) eritromicilamin 20 ml 50%-os vizes metanollal készült oldatához 15 óra alatt keverés közben és a hőmérsékletet 40°-on tartva hozzácepegtetjük 0,12 g (0,002 mól) propilénoxid 50 ml 50%-os vizes metanollal készült oldatát. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük, pH-ját 1 n nátriumhidroxid-oldattal 10-re állítjuk be, és metilénkloriddal extraháljuk. A szerves fázist nátriumsulfát felett megszáritjuk és bepároljuk. Bázisos alumíniumoszlopon történő kromatografálással, kifejlesztő szerként 6:1 arányú kloroform-metanol elegyet alkalmazva, majd az eluent ledesztillálva a cím szerinti terméket kristályos alakban kapjuk. Hozam: 0,31 g (39%). Olvadáspontja 111—118°.

Analóg módon kapjuk eritromicilaminból és etilén-oxidból a N-(2-hidroxi-etil)-eritromicilamin. Olvadáspontja 120—130°.

6. példa

N-(2-Hidroxi-etil)-eritromicilamin

770 mg N-(formilmetilén)-eritromicilamin feloldunk 50 ml etanolban, és az oldatot 0,5 g platinadioxid jelenlétében autoklávban szobahőmérsékleten és 100 atm nyomáson hidrogénezzük. 6 óra múlva a katalizátort kiszűrjük, és az oldószert vákuumban elűzzük. A kapott tiszta anyag 125° felett bomlik. R_f -értéke 0,3 (szilikagélén, dimetilformamid-metanol eleggyel).

Ugyanez a vegyület a következő módon is előállítható: 770 mg N-(formilmetilén)-eritromicilamin jéggel hű-

tölt oldatához feles mennyiségű nátriumbórhidridet adunk, és a reakciókeveréket 6 óra hosszat 0°-on keverjük. A cím szerinti terméket a melléktermékként keletkező eritromicilaminról preparatív vastag réteges kromatográfiával (kovasavgélen, oldószer: dimetilformamid és metanol 3 : 1 arányú elegye) választjuk el. Hozam: 200 mg (30%). Tömegspektruma $M^+ = 778$.

Analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

a) N-(2-hidroxi-propil)-eritromicilamin: készül N-(acetilmetilén)-eritromicilaminból. Olvadáspontja 122—125°;

b) N-[(2-hidroxi-2-fenil)-etil]-eritromicilamin: készül N-(benzoilmetilén)-eritromicilaminból, olvadáspontja 138—140°;

c) N-[(2-hidroxi-1-metil)-propil]-eritromicilamin: készül N-(1-acetil)-etilidén-eritromicilaminból, olvadáspontja 126—128°;

d) N-[(2-hidroxi-1-metil-2-fenil)-etil]-eritromicilamin: készül N-(1-benzoil)-etilidén-eritromicilaminból, olvadáspontja 144—146°.

7. példa

N-[2-(Tiomorfolinilamino)-etil]-eritromicilamin

N-(formilmetilén)-eritromicilamin 0,0006 mól N-aminotiomorfolinnal készült kondenzációs termékéből 600 mg-ot 50 ml metanolhoz adunk, és a reakciókeverékhez jéggel való hűtés közben addig adunk kis részletekben nátriumbórhidridet, amíg a kiindulási vegyület már nem mutatható ki vékonyréteges kromatográfiával. Ekkor az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízzel felvesszük, és metilénkloriddal háromszor kicéezzük. Nátriumsulfát felett való szárítás után az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és az anyagot bázisos alumíniumoxid-oszlopon végrehajtott kromatográfiával tisztítjuk, 15 : 1 arányú metilénklorid-metanol elegyet használva. Hozam: 230 mg (37%). $R_f = 0,25$ (kovasavgélen, metanol és dimetilformamid 1 : 3 arányú elegyével). Tömegspektrum $M^+ = 878$.

Analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

a) N-(2-fenilaminoetil)-eritromicilamin: készül N-(formilmetilén)-eritromicilamin és anilin kondenzációs termékéből. Olvadáspontja bomlás közben 164°;

b) N-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-etil]-eritromicilamin és 3,4,5-trimetoxi-anilin kondenzációs termékéből; 155° felett bomlik;

c) N-(2-metilamino-etil)-eritromicilamin: készül N-(2-metilimino-etilidén)-eritromicilamin nátriumbórhidriddel végrehajtott redukciójával, olvadáspontja bomlás közben 128—131°;

d) N-(2-Etilamino-etil)-eritromicilamin: készül N-(2-etil-imino-etilidén)-eritromicilamin nátriumbórhidriddel végrehajtott redukciójával, olvadáspontja bomlás közben 124—126°;

e) N-(2-izopropilamino-etil)-eritromicilamin: készül N-(2-izopropilimino-etilidén)-eritromicilamin nátriumbórhidriddel végrehajtott redukciójával, olvadáspontja bomlás közben 125—128°;

f) N-(2-butilamino-etil)-eritromicilamin: készül N-(2-butylimino-etilidén)-eritromicilamin nátriumbórhidriddel végrehajtott redukciójával, olvadáspontja bomlás közben 123—127°;

g) N-(2-Pentilamino-etil)-eritromicilamin: készül N-(2-pentylimino-etilidén)-eritromicilamin nátriumbórhid-

riddel végrehajtott redukciójával; olvadáspontja bomlás közben 120—122°;

h) N-[2-(2'-hidroxietilamino)-etil]-eritromicilamin: készül N-[2-(2'-hidroxietilimino)-etilidén]-eritromicilamin nátriumbórhidriddel végrehajtott redukciójával; olvadáspontja bomlás közben 129—131°;

i) N-[2-(2'-dimetilaminoetilamino)-etil]-eritromicilamin: készül N-[2-(2'-dimetilaminoetilimino)-etilidén]-eritromicilamin nátriumbórhidriddel végrehajtott redukciójával; olvadáspontja bomlás közben 127—132°;

j) N-[2-(karbometoximetilamino)-etil]-eritromicilamin: készül N-[2-(karbometoximetilimino)-etilidén]-eritromicilamin nátriumbórhidriddel végrehajtott redukciójával; olvadáspontja bomlás közben 131—134°;

k) N-(2-benzilamino-etil)-eritromicilamin: készül N-(2-benzylimino-etilidén)-eritromicilamin nátriumbórhidriddel végrehajtott redukciójával; olvadáspontja bomlás közben 120—130°;

l) N-[2-(piridil-2-amino)-etil]-eritromicilamin: készül N-[2-(piridil-2-imino)-etilidén]-eritromicilamin nátriumbórhidriddel végrehajtott redukciójával; olvadáspontja bomlás közben 130—133°;

m) N-[2-(tiazolil-2-amino)-etil]-eritromicilamin: készül N-[2-(tiazolil-2-imino)-etilidén]-eritromicilamin nátriumbórhidriddel végrehajtott redukciójával; olvadáspontja bomlás közben 126—130°;

n) N-[2-(fenilhidrazino)-etil]-eritromicilamin: készül N-[2-(fenilhidrazono)-etilidén]-eritromicilamin nátriumbórhidriddel végrehajtott redukciójával; olvadáspontja bomlás közben 135—139°;

o) N-[2-(N,N-metilfenilhidrazino)-etil]-eritromicilamin: készül N-[2-(N,N-metilfenilhidrazono)-etilidén]-eritromicilamin nátriumbórhidriddel végrehajtott redukciójával; olvadáspontja bomlás közben 132—136°;

p) N-[2-(hidrazino)-etil]-eritromicilamin: készül N-[2-(hidrazino)-etilidén]-eritromicilamin nátriumbórhidriddel végrehajtott redukciójával; olvadáspontja bomlás közben 139—142°;

q) N-[2-(morfolinilamino)-etil]-eritromicilamin: készül N-[2-(morfolinilimino)-etilidén]-eritromicilamin nátriumbórhidriddel végrehajtott redukciójával; olvadáspontja bomlás közben 133—137°;

r) N-[2-(metilpiperazinilamino)-etil]-eritromicilamin: készül N-[2-(metilpiperazinilimino)-etilidén]-eritromicilamin nátriumbórhidriddel végrehajtott redukciójával; olvadáspontja bomlás közben 128—133°;

s) N-[2-(piperidinilamino)-etil]-eritromicilamin: készül N-[2-(piperidinilimino)-etilidén]-eritromicilamin nátriumbórhidriddel végrehajtott redukciójával; olvadáspontja bomlás közben 135—137°;

t) N-[2-(N,N-dimetilhidrazino)-etil]-eritromicilamin: készül N-[2-(N,N-dimetilhidrazono)-etilidén]-eritromicilamin nátriumbórhidriddel végrehajtott redukciójával; olvadáspontja bomlás közben 138°;

u) N-(3-etilamino-propil)-eritromicilamin: készül N-(3-etil-imino-propilidén)-eritromicilamin nátriumbórhidriddel végrehajtott redukciójával; olvadáspontja bomlás közben 100—120°.

8. példa

N-(3-Dietilamino-propil)-eritromicilamin

0,79 g (0,001 mól) N-(3-aminopropil)-eritromicilamin és 0,09 g (0,002 mól) acetaldehid 50 ml vízmentes etanol-

lal készült oldatához 0,5 g palládium-szenet adunk, majd autoklávban 25°-on 5 atm hidrogénnyomáson 17 óra hosszat hidrogénezzük. A katalizátor kiszűrése után az alkoholt vákuumban eltávolítjuk, a maradékhoz vizet adunk, és a képződött szuszpenziót n nátriumoxid-oldattal 9 pH-ra állítjuk be, majd háromszor metilénkloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat nátriumsulfát felett szárítjuk, majd bepároljuk.

Bázisos alumíniumoxid-oszlopon 20+1 kloroform-metanol eleggyel végrehajtott kromatografálás és az eluálószer ledesztillálása után a kívánt terméket kapjuk kristályos alakban. Hozam: 0,40 g (47%). Olvadáspontja 146—148°.

Analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

a) N-(3-dimetilamino-propil)-eritromicilamin: készül N-(3-aminopropil)-eritromicilamin és formaldehid 1 : 2 arányú mennyiségeinek kondenzálásával, és az átmenetileg keletkezett azometin katalitikusan gerjesztett hidrogénnel történő redukálásával. Olvadáspontja 125—135°.

b) N-(3-Etilamino-propil)-eritromicilamin: készül N-(3-amino-propil)-eritromicilamin és acetaldehid 1 : 1 molarányú mennyiségeinek kondenzálásával és az átmenetileg képződött azometin katalitikusan gerjesztett hidrogénnel történő redukálásával. Olvadáspontja 100—120°.

c) N-[3-(2-Hidroxietilamino)-propil]-eritromicilamin: készül N-(3-amino-propil)-eritromicilamin és glikolaldehid 1 : 1 arányú mennyiségeinek kondenzálásával és az átmenetileg képződött azometin katalitikusan gerjesztett hidrogénnel történő redukálásával. Olvadáspontja 133—135°.

d) N-(3-Butilamino-propil)-eritromicilamin: készül N-(3-aminopropil)-eritromicilamin és butilaldehid 1 : 1 arányú mennyiségeinek kondenzálásával katalitikusan gerjesztett hidrogén jelenlétében. Olvadáspontja 119—123° (bomlik).

e) N-[3-(1,2-Dimetil-propilamin)-propil]-eritromicilamin: készül N-(3-amino-propil)-eritromicilamin és metilizopropilketén 1 : 1 arányú mennyiségeinek kondenzálásával katalitikusan gerjesztett hidrogén jelenlétében. Olvadáspontja bomlás közben 113—116°.

f) N-(3-Izopentilamino-propil)-eritromicilamin: készül N-(3-amino-propil)-eritromicilamin és izovaleraldehid 1 : 1 arányú mennyiségeinek kondenzációjával katalitikusan gerjesztett hidrogén jelenlétében. Olvadáspontja bomlás közben 110—115°.

9. példa

N-(3-Benzilamino-propil)-eritromicilamin

0,79 g (0,001 mól) N-(3-amino-propil)-eritromicilamin és 0,11 g (0,001 mól) benzaldehid 10 ml vízmentes metanollal készült oldatát 5 óra hosszat visszafolytatás közben forraljuk, majd lehűtjük, 0,5 g nátriumbórhidridet adunk hozzá, és a szuszpenziót 15 óra hosszat 25°-on keverjük. Ezután csökkentett nyomáson eltávolítjuk a metanolt, a maradékhoz vizet adunk, sósavval megsavanyítjuk, és a keletkezett oldatot háromszor metilénkloriddal extraháljuk. Ezt követően a vizes fázis pH-ját n nátriumhidroxid-oldattal 10-re állítjuk be, és újra háromszor extraháljuk metilénkloriddal. Az egyesített szerves fázisokat nátriumsulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A szilárd maradékot éter és petroléter ele-

gyéből átkristályosítva fehér kristályokat kapunk. Hozam: 0,54 g (61%). Olvadáspontja 125—140°.

Analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

a) N-(2-Benzilamino-etil)-eritromicilamin: készül N-(2-amino-etil)-eritromicilaminból és benzaldehidből nátriumbórhidriddel. Olvadáspontja 120—130°.

b) N-[3-(p-Klór)-benzilamino-propil]-eritromicilamin: készül N-(3-amino-propil)-eritromicilaminból és p-klórbenzaldehidből nátriumbórhidriddel. Olvadáspontja bomlás közben 134—142°.

c) N-[3-(p-Metoxi)-benzilamino-propil]-eritromicilamin: készül N-(3-amino-propil)-eritromicilaminból és p-metoxibenzaldehidből nátriumbórhidriddel. Olvadáspontja bomlás közben 131—136°C.

10. példa

N-[3-(2-Hidroxipropilamino)-propil]-eritromicilamin

0,79 g (0,001 mól) N-(3-amino-propil)-eritromicilamin 20 ml 50%-os vizes metanollal készült oldatához 40°-on, 12 óra alatt keverés közben hozzácepegtetjük 0,12 g (0,002 mól) propilénoxid 20 ml 50%-os metanollal készült oldatát. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot vízzel eldörzsöljük, és metilénkloriddal háromszor extraháljuk. A szerves fázist nátriumsulfát felett szárítjuk, majd bepároljuk. Bázisos alumíniumoxid oszlopon kloroform és metanol 20+1 arányú eleggyel kromatografálva és az eluálószer ledesztillálva a cím szerinti terméket kapjuk kristályos alakban. Hozam: 0,42 g (49%). Olvadáspontja 110—115°.

Analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

a) N-[3-[bisz-(2-hidroxi-propilamino)]-propil]-eritromicilamin: készül N-(3-aminopropil)-eritromicilamin és propilénoxid 1 : 8 arányú mennyiségeiből. Olvadáspontja 108—111°.

b) N-[3-(2-Hidroxietilamino)-propil]-eritromicilamin: készül N-(3-aminopropil)-eritromicilamin és etilénoxid 1 : 2 arányú mennyiségéből. Olvadáspontja 117—123°.

11. példa

N-(3-Acetamido-propil)-eritromicilamin

0,79 g (0,001 mól) N-(3-amino-propil)-eritromicilamin 25 ml vízmentes éterrel készült oldatához keverés közben hozzácepegtetjük 0,078 g (0,001 mól) acetilklorid 10 ml vízmentes éterrel készült oldatát, miközben a hőmérsékletet hűtéssel 0 és +5° között tartjuk. Azonnal kristályos csapadék válik ki.

A reakciókeveréket még egy óra hosszat +5°-on keverjük, majd vizet adunk hozzá, és pH-ját hűtés és erős keverés közben 10-re állítjuk be. Az éteres fázis leválasztása után a vizes fázist még háromszor extraháljuk éterrel, és az egyesített szerves fázisokat nátriumsulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Bázisos alumíniumoxid-oszlopon kloroform és metanol 20+1 arányú eleggyel kromatografálva és az eluálószer elűzve a cím szerinti terméket kapjuk kristályos alakban. Hozam: 0,47 g (56%). Olvadáspontja 104—107°.

Analóg módon kapjuk a következő vegyületeket:

a) N-(3-formamido-propil)-eritromicilamin: készül N-(3-amino-propil)-eritromicilaminból és dimetilformamid-dietilacetátlból. Olvadáspontja 116—120°.

b) N-(2-Acetamido-etil)-eritromicilamin: készül N-(2-amino-etil)-eritromicilaminból és acetilkloridból. Olvadáspontja 124—130°.

c) N-(2-Benzamido-etil)-eritromicilamin: készül N-(2-amino-etil)-eritromicilaminból és benzoilkloridból. Olvadáspontja 146—155°.

d) N-[2-(o-Metoxi)-benzamido-etil]-eritromicilamin: készül N-(2-amino-etil)-eritromicilaminból és o-metoxi-benzoilkloridból. 140° felett bomlik.

e) N-[2-(o-Karboxi)-benzamido-etil]-eritromicilamin készül N-(2-amino-etil)-eritromicilaminból és ftálsavanhidridből. 165° felett bomlik.

f) N-[2-(2,4-Diklór)-benzamido-etil]-eritromicilamin: készül N-(2-amino-etil)-eritromicilaminból és 2,4-diklór-benzoilkloridból. 150° felett bomlik.

g) N-[2-(2,6-Diklór)-fenilacetamido-etil]-eritromicilamin: készül N-(2-amino-etil)-eritromicilaminból és 2,6-diklór-fenilacetilkloridból. 142° felett bomlik.

12. példa

N-(p-Toluolszulfonamido-propil)-eritromicilamin

0,79 g (0,001 mól) N-(3-amino-propil)-eritromicilamin és 0,7 g (0,001 mól) trietilamin 25 ml vízmentes éterrel készült oldatához keverés közben hozzácepegtetjük 0,19 g (0,001 mól) p-toluolszulfonsavklorid 10 ml vízmentes éterrel készült oldatát, miközben a hőmérsékletet 0 és +5° között tartjuk. Kristályos csapadék válik ki. A reakciókeveréket még egy óra hosszat +5°-on keverjük, majd nuccson leszivatjuk, az éteres fázist vízzel mosuk, nátriumsulfát felett megszáritjuk és bepároljuk. A szilárd maradékot éter és petroléter elegyből átkristályosítjuk. Hozam: 0,53 g (57%). Olvadáspontja 140° felett van (bomlik).

Analóg módon állítjuk elő a N-(p-toluolszulfonilamido-etil)-eritromicilamin N-(2-amino-etil)-eritromicilaminból és p-toluolszulfokloridból. Olvadáspontja bomlás közben 136—138°.

13. példa

N-{2-[(Dimetilamino)-(metiltio)-metilénamino]-etil}-eritromicilamin

780 mg (0,001 mól) 2-aminoetil-eritromicilaminhoz és 0,3 g (0,003 mól) trietilaminhoz 20 ml vízmentes metilénkloridban szobahőmérsékleten, keverés közben és nedvesség kizárásával hozzáadjuk 210 mg (0,0012 mól) (dimetilamino-metiltio)-klórkarbóniumklorid 10 ml vízmentes metilénkloridtal készült oldatát. A reakciókeveréket 2 óra hosszat szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd a metilénklorid-oldatot háromszor kevés vízzel kicirázuk, a szerves fázist nátriumsulfát felett megszáritjuk és bepároljuk. A szilárd maradékot bázisos alumíniumoxid-oszlopon 15 : 1 arányú metilénklorid-metanol eleggyel kromatografáljuk. A cím szerinti vegyületet szintelen kristályok alakjában kapjuk. Hozam: 470 mg (53%). Olvadáspontja 110—115° (bomlik).

Analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

a) N-{2-[(pirrolidino)-(metiltio)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül 2-aminopropil-eritromicilamin és (pirrolidino-metiltio)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 127°.

b) N-{2-[(N-metilanilino)-(metiltio)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül 2-aminopropil-eritromicilamin és (N-metilanilino-metiltio)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 142—145°.

c) N-{2-[(pirrolidino)-(2-ciano-etiltio)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül 2-aminopropil-eritromicilamin és (pirrolidino-2-cianoetiltio)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 131—133°.

d) N-{2-[(Dimetilamino)-(2-metoxietiltio)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül 2-aminopropil-eritromicilamin és (dimetilamino-2-metoxietiltio)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja 127—130° (bomlik).

e) N-{2-[(Dimetilamino)-(p-toliltio)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül 2-aminopropil-eritromicilamin és (dimetilamino-p-toliltio)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 130—135°.

f) N-{2-[(N-metilanilino)-(p-toliltio)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül 2-aminopropil-eritromicilamin és (N-metilanilino-p-toliltio)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 148—150°.

g) N-{2-[(Pirrolidino)-(benziltio)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül 2-aminopropil-eritromicilamin és (pirrolidino-benziltio)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 129—130°.

h) N-{2-[(Pirrolidino)-(metiltio)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül 3-aminopropil-eritromicilamin és (pirrolidino-metiltio)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 116—118°.

i) N-{3-[(N-metilanilino)-(metiltio)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül 3-aminopropil-eritromicilamin és (N-metilanilino-metiltio)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 124—126°.

j) N-{3-[(Pirrolidino)-(benziltio)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül 3-aminopropil-eritromicilamin és (pirrolidino-benziltio)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 130°.

14. példa

N-(3-Guanidino-propil)-eritromicilamin

1,58 g (0,002 mól) 3-aminopropil-eritromicilamin és 0,42 g (0,002 mól) 1-guanil-3,5-dimetil-pirazol-nitrátot feloldunk 50 ml etanolban, és az oldatot 4 óra hosszat visszafolytatás közben forraljuk. Az alkoholt vákuumban ledesztilláljuk, a szilárd maradékot kevés vízben feloldjuk, és az oldat pH értékét 0,1 n nátriumhidroxid-oldat hozzáadásával 9-re állítjuk be. Ezután metilénkloriddal háromszor extrahálunk, a szerves fázist nátriumsulfát felett megszáritjuk, és bepároljuk. A maradékot bázisos alumíniumoxid-oszlopon 13 : 3 arányú kloroform-metanol eleggyel kromatografálva a cím szerinti vegyületet szintelen kristályok alakjában kapjuk. Hozam: 0,45 g (27%). Olvadáspontja 115° (bomlik).

15. példa

N-[3-(N,N-Dimetil)-guanidino-propil]-eritromicilamin

2,1 g (0,002 mól) N-{3-[(dimetilamino)-(dibenzilamino)-metilénamino]-propil}-eritromicilamint feloldunk 100 ml etanolban, és az oldatot 4 g palládium-szén jelenlétében légköri nyomáson, szobahőmérsékleten hidrogénezzük. 12 óra elteltével az oldatot leszűrjük a katalizátorról, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A kapott tiszta anyagot éterrel feliszapoljuk, leszűrjük és megszártjuk. Hozam: 1,1 g (64%). Olvadáspontja 132—136° (bomlik).

Analóg módon kapjuk a következő vegyületet:

N-[2-(N,N-tetrametilén)-guanidino-etil]-eritromicilamin: készül N-{2-(dibenzilamino)-(pirrolidinil-1)-metilénamino}-etil}-eritromicilamin katalitikus redukálásával. Olvadáspontja bomlás közben 119—121°.

16. példa

N-{2-[(Hexahidro-1H-azepin-1-il)-(4-benzilpiperidil-1)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin

0,79 g (0,001 mól) 3-aminopropil-eritromicilamin és 0,24 g (0,0024 mól) trietilamin 10 ml metilénkloriddal készült oldatához 0°-on, keverés közben és nedvesség kizárásával hozzásepegtetjük 0,42 g (0,0012 mól) [(hexahidro-1H-azepin-1-il)-(4-benzilpiperidil-1)]-klórkarbóniumklorid 5 ml metilénkloriddal készült oldatát. Ezután a reakciókeveréket 1 óra hosszat 0°-on és 2 óra hosszat szobahőmérsékleten állni hagyjuk a reakció befejeződésére. A reakcióoldatot vízzel mossuk, a szerves fázist nátriumsulfát felett megszártjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A cím szerinti terméket bázisos alumíniumoxid-oszlopon 20:1 arányú kloroform-metanol eleggyel kromatografálva kristályos alakban kapjuk. Hozam: 0,66 g (60%). Olvadáspontja bomlás közben 121—124°.

Analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket (a példákban a 3-aminopropil-eritromicilamin kiindulási anyagot A-nak, a 2-aminoetil-eritromicilamint B-nek és a 2-aminopropil-eritromicilamint C-nek jelöljük):

a) N-{3-[(Hexahidro-1H-azepin-1-il)-(etilamino)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(hexahidro-1H-azepin-1-il)-(etilamino)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 117—120°.

b) N-{3-[(Hexahidro-1H-azepin-1-il)-(n-oktilamino)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(hexahidro-1H-azepin-1-il)-(n-oktilamino)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 112—115°.

c) N-{3-[(Hexahidro-1H-azepin-1-il)-(benzhidrilamino)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(hexahidro-1H-azepin-1-il)-(benzhidrilamino)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 131—133°.

d) N-{3-[(Hexahidro-1H-azepin-1-il)-(dimetilamino)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(hexahidro-1H-azepin-1-il)-(dimetilamino)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja 130° (bomlik).

e) N-{3-[(Hexahidro-1H-azepin-1-il)-(dietilamino)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és

[(hexahidro-1H-azepin-1-il)-(dietilamino)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 125—128°.

f) N-{3-[(Hexahidro-1H-azepin-1-il)-(dibenzilamino)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(hexahidro-1H-azepin-1-il)-(dibenzilamino)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 137—140°.

g) N-{3-[(Hexahidro-1H-azepin-1-il)-(pirrolidinil-1)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(hexahidro-1H-azepin-1-il)-(pirrolidinil-1)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 111—114°.

h) N-{3-[(Hexahidro-1H-azepin-1-il)-(piperidil-1)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(hexahidro-1H-azepin-1-il)-(piperidil-1)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 127—130°.

i) N-{3-[Di-(hexahidro-1H-azepin-1-il)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [di-(hexahidro-1H-azepin-1-il)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 122—124°.

j) N-{3-[(Hexahidro-1H-azepin-1-il)-(N-metil-anilino)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(hexahidro-1H-azepin-1-il)-(N-metil-anilino)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 115°.

k) N-{3-[(Hexahidro-1H-azepin-1-il)-(4-metilpiperidil-1)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(hexahidro-1H-azepin-1-il)-(4-metilpiperidil-1)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 118—120°.

l) N-{3-[(Benzilamino)-(diciklohexilamino)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(benzilamino)-(diciklohexilamino)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 136—138°.

m) N-{3-[(Benzilamino)-(4-benzilpiperidil-1)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(benzilamino)-(4-benzilpiperidil-1)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 105—109°.

n) N-{3-[(Benzilamino)-(hexahidro-1H-azepin-1-il)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(benzilamino)-(hexahidro-1H-azepin-1-il)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 115—118°.

o) N-{3-[(Fenetilamino)-(hexahidro-1H-azepin-1-il)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(fenetilamino)-(hexahidro-1H-azepin-1-il)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 109—112°.

p) N-{3-[(Fenoxietilamino)-(hexahidro-1H-azepin-1-il)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(fenoxietilamino)-(hexahidro-1H-azepin-1-il)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 118—120°.

q) N-{3-[(Ciklohexilamino)-(hexahidro-1H-azepin-1-il)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(ciklohexilamino)-(hexahidro-1H-azepin-1-il)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 119—124°.

r) N-{3-[bisz-(dimetilamino)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [bisz-(dimetilamino)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 110°.

s) N-{3-[(Dimetilamino)-(dibenzilamino)-metilénami-

no]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(dimetilamino)-(dibenzilamino)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 116—119°.

t) N-{3-[(Dimetilamino)-(pirrolidinil-1)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(dimetilamino)-(pirrolidinil-1)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 135°.

u) N-{3-[(Dimetilamino)-(morfolinil-4)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(dimetilamino)-(morfolinil-4)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 125°.

v) N-{3-[(Dimetilamino)-(N-metil-anilino)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(dimetilamino)-(N-metil-anilino)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 134—135°.

w) N-{3-[(Dibenzilamino)-(dietilamino)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(dibenzilamino)-(dietilamino)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 130°.

x) N-{3-[(Dibenzilamino)-(bisz-(2-metoxi-etil)-amino)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(dibenzilamino)-(bisz-(2-metoxi-etil)-amino)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 95°.

y) N-{3-[(Bisz-(dibenzilamino)-metilénamino)-propil]-eritromicilamin: készül A és [bisz-(dibenzilamino)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 141—143°.

z) N-{3-[(Dibenzilamino)-(pirrolidinil-1)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(dibenzilamino)-(pirrolidinil-1)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 125°.

aa) N-{3-[(Dibenzilamino)-(piperidil-1)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(dibenzilamino)-(piperidil-1)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 120—123°.

ab) N-{3-[(Dibenzilamino)-(4-benzilpiperidil-1)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(dibenzilamino)-(4-benzilpiperidil-1)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 118°.

ac) N-{3-[(Dibenzilamino)-(morfolinil-4)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(dibenzilamino)-(morfolinil-4)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 123—125°.

ad) N-{3-[(Dibenzilamino)-(4-metilpiperazinil-1)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(dibenzilamino)-(4-metilpiperazinil-1)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 119—122°.

ae) N-{3-[(Dibenzilamino)-(tiomorfolinil-4)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(dibenzilamino)-(tiomorfolinil-4)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 129—132°.

af) N-{3-[(Dibenzilamino)-(N-metil-anilino)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(dibenzilamino)-(N-metil-anilino)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 115°.

ag) N-{3-[(N-Metil-anilino)-(N-metil-ciklohexilamino)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(N-metil-anilino)-(N-metil-ciklohexilamino)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 120°.

ah) N-{3-[(N-Metil-anilino)-(pirrolidinil-1)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(N-metil-

-anilino)-(pirrolidinil-1)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 122—125°.

ai) N-{3-[(Bisz-(N-metil-anilino)-metilénamino)-propil]-eritromicilamin: készül A és [bisz-(N-metil-anilino)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 138—140°.

aj) N-{3-[(N-Benzil-anilino)-(pirrolidinil-1)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(N-benzil-anilino)-(pirrolidinil-1)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 117—119°.

ak) N-{3-[(N-Benzil-anilino)-(hexahidro-1H-azepin-1-il)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(N-benzil-anilino)-(hexahidro-1H-azepin-1-il)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 123—126°.

al) N-{3-[(Bisz-(4-benzil-piperidil-1)-metilénamino)-propil]-eritromicilamin: készül A és [bisz-(4-benzil-piperidil-1)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 128—130°.

am) N-{3-[(4-Benzil-piperidil-1)-(pirrolidinil-1)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(4-benzil-piperidil-1)-pirrolidinil-1)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 122°.

an) N-{2-[(Benzilamino)-(dimetilamino)-metilénamino]-etil}-eritromicilamin: készül B és [(benzilamino)-(dimetilamino)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 118—119°.

ao) N-{2-[(Benzilamino)-(dietilamino)-metilénamino]-etil}-eritromicilamin: készül B és [(benzilamino)-(dietilamino)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 116—118°.

ap) N-{2-[(Benzilamino)-(diizopropilamino)-metilénamino]-etil}-eritromicilamin: készül B és [(benzilamino)-(diizopropilamino)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 111—112°.

aq) N-{2-[(Benzilamino)-(di-(2-metoxi-etil)-amino)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül C és [(benzilamino)-(di-(2-metoxi-etil)-amino)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 109—111°.

ar) N-{2-[(Benzilamino)-(tiomorfolinil-4)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül C és [(benzilamino)-(tiomorfolinil-4)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 121—124°.

as) N-{2-[(Benzilamino)-(N-etil-ciklohexilamino)-metilénamino]-etil}-eritromicilamin: készül C és [(benzilamino)-(N-etil-ciklohexilamino)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 119—124°.

at) N-{2-[(Benzilamino)-(N-fenil-benzilamino)-metilénamino]-etil}-eritromicilamin: készül B és [(benzilamino)-(N-fenil-benzilamino)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 126—128°.

au) N-{2-[(Benzilamino)-(4-benzil-piperazinil-1)-metilénamino]-etil}-eritromicilamin: készül B és [(benzilamino)-(4-benzil-piperazinil-1)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 117—119°.

av) N-{2-[(Benzilamino)-(N-metil-benzilamino)-metilénamino]-etil}-eritromicilamin: készül B és [(benzilamino)-(N-metil-benzilamino)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 128—130°.

aw) N-{2-[(Benzilamino)-(N-etil-benzilamino)-metilénamino]-etil}-eritromicilamin: készül B és [(benzilamino)-(N-etil-benzilamino)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 122—123°.

ax) N-{2-[(Pirrolidinil-1)-(etilamino)-metilénamino]-

-propil}-eritromicilamin: készül C és [(pirrolidinil-1)-(etilamino)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 110—111°.

ay) N-{2-[(Pirrolidinil-1)-(dietilamino)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül C és [(pirrolidinil-1)-(dietilamino)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 107—108°.

az) N-{2-[(Pirrolidinil-1)-(n-butilamino)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül C és [(pirrolidinil-1)-(n-butilamino)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 113°.

ba) N-{2-[(Pirrolidinil-1)-(terc-butilamino)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül C és [(pirrolidinil-1)-(terc-butilamino)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 106—109°.

bb) N-{2-[Di-(pirrolidinil-1)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül C és [di-(pirrolidinil-1)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 104—110°.

bc) N-{2-[(Pirrolidinil-1)-(ciklohexilamino)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül C és [(pirrolidinil-1)-(ciklohexilamino)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 116—119°.

bd) N-{2-[(Pirrolidinil-1)-(3,4,5-trimetoxi-benzilamino)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül C és [(pirrolidinil-1)-(3,4,5-trimetoxi-benzilamino)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 124—127°.

be) N-{2-[(Pirrolidinil-1)-(4-benzil-piperidil-1)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül C és [(pirrolidinil-1)-(4-benzilpiperidil-1)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 120°.

bf) N-{2-[(N-Metil-anilino)-(dimetilamino)-metilénamino]-etil}-eritromicilamin: készül B és [(N-metil-anilino)-(dimetilamino)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 129—132°.

bg) N-{2-[(Ciklohexilamino)-(diciklohexilamino)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül C és [(ciklohexilamino)-(diciklohexilamino)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 126—127°.

bh) N-{2-[(Ciklohexilamino)-(4-benzilpiperidil-1)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül C és [(ciklohexilamino)-(4-benzilpiperidil-1)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 124—125°.

bi) N-{2-[(4-Benzil-piperidil-1)-(n-butilamino)-metilénamino]-etil}-eritromicilamin: készül B és [(4-benzil-piperidil-1)-(n-butilamino)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 119—120°.

bj) N-{2-[(4-Benzil-piperidil-1)-(terc-butilamino)-metilénamino]-etil}-eritromicilamin: készül B és [(4-benzil-piperidil-1)-terc-butilamino)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 113—116°.

bk) N-{2-[(4-Benzil-piperidil-1)-(diciklohexilamino)-metilénamino]-etil}-eritromicilamin: készül B és [(4-benzil-piperidil-1)-(diciklohexilamino)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 125—132°.

17. példa

N-{3-[(Furil-2)-(pirrolidinil-1)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin

1,58 g (0,002 mól) 3-amino-propil-eritromicilamin és 0,6 g (0,006 mól) trietilamin 20 ml metilénkloriddal ké-

szült oldatához szobahőmérsékleten, keverés közben és nedvesség kizárásával hozzáadjuk 0,66 g (0,003 mól) [(furil-2)-(pirrolidinil-1)-klórkarbóniumklorid 10 ml metilénkloriddal készült oldatát.

A reakciókeveréket fél óra hosszat ugyanezen a hőmérsékleten állni hagyjuk a reakció teljességének biztosítására, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a cím szerinti terméket a szilárd maradékból oszlopkromatográfiával különítjük el. Bázisos alumíniumoxid-oszlopot és 75 + 1 arányú kloroform-metanol elegyet használunk. A cím szerinti vegyület fehér, kristályos anyag. Hozam: 0,67 g (36%). Olvadáspontja bomlás közben 95—100°.

Analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket (az alábbi példákban alkalmazott 3-amino-propil-eritromicilamin kiindulási anyagot A-val, a 2-aminoetil-eritromicilamint B-vel és a 2-aminopropil-eritromicilamint C-vel jelöljük):

a) N-{3-[(Dimetilamino)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és (dimetilamino)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 124°.

b) N-{3-[(N-Benzilmetilamino)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és (N-benzilmetilamino)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 121—123°.

c) N-{3-[(Pirrolidinil-1)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és (pirrolidinil-1)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 118—120°.

d) N-{3-[(Piperidil 1)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és (piperidil-1)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 121°.

e) N-{3-[(Hexahidro-1H-azepin-1-il) metilamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és (hexahidro-1H-azepin-1-il)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 120—123°.

f) N-{3-[(Morfolinil-4)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és (morfolinil-4)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 124°.

g) N-{3-[(1-(Dimetilamino)-etilidénamino)-propil]-eritromicilamin: készül A és [(dimetilamino)-(metil)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 120°.

h) N-{3-[(1-(Dietilamino)-etilidénamino)-propil]-eritromicilamin: készül A és [(dietilamino)-(metil)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 103°.

i) N-{3-[(1-(N-Benzilmetilamino)-etilidénamino)-propil]-eritromicilamin: készül A és [(N-benzilmetilamino)-(metil)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 118—120°.

j) N-{3-[(1-(Pirrolidinil-1)-etilidénamino)-propil]-eritromicilamin: készül A és [(pirrolidinil-1)-(metil)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 124—126°.

k) N-{3-[(1-(Hexahidro-1H-azepin-1-il)-etilidénamino)-propil]-eritromicilamin: készül A és [(hexahidro-1H-azepin-1-il)-(metil)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 132—134°.

l) N-{3-[(1-(Dietilamino)-(butilidénamino)-propil]-eritromicilamin: készül A és [(dietilamino)-(propil)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 123°.

m) N-{3-[(1-(Di-(2-metoxi-etil)-amino)-butilidénamino)-propil]-eritromicilamin: készül A és [(di-(2-metoxi-

-etil)-amino)-(propil)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 111—114°.

n) N-{3-[1-(Pirrolidinil-1)-butilidénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(pirrolidinil-1)-(propil)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 128—130°.

o) N-{3-[1-(Dietilamino)-2-fenil-etilidénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(dietilamino)-(benzil)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 105—107°.

p) N-{3-[1-(Dibenzilamino)-2-fenil-etilidénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(dibenzilamino)-(benzil)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 116—118°.

q) N-{3-[1-(Pirrolidinil-1)-2-fenil-etilidénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(pirrolidinil-1)-(benzil)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 126—128°.

r) N-{3-[1-(Hexahidro-1H-azepin-1-il)-2-fenil-etilidénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(hexahidro-1H-azepin-1-il)-(benzil)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 114—117°.

s) N-{3-[α-(Dietilamino)-benzilidénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(dietilamino)-(fenil)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 109—112°.

t) N-{3-[α-(Pirrolidinil-1)-benzilidénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(pirrolidinil-1)-(fenil)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 132°.

u) N-{3-[α-(Pirrolidinil-1)-(o-metoxi)-benzilidénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(pirrolidinil-1)-(o-metoxifenil)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 132—134°.

v) N-{3-[(Dietilamino)-(tienil-2)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(dietilamino)-(tienil-2)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 117—118°.

w) N-{3-[(Pirrolidinil-1)-(tienil-2)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(pirrolidinil-1)-(tienil-2)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 133—135°.

x) N-{3-[(Piridil-3)-(pirrolidinil-1)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül A és [(piridil-3)-(pirrolidinil-1)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 112°.

y) N-{2-[(Heptahidro-1H-azocin-1-il)-metilénamino]-etil}-eritromicilamin: készül B és (heptahidro-1H-azocin-1-il)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 118—119°.

z) N-{2-[(Hexahidro-1H-azepin-1-il)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin: készül C és (hexahidro-1H-azepin-1-il)-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 114—116°.

aa) N-{2-[(Ciklohexil)-(pirrolidinil-1)-metilénamino]-etil}-eritromicilamin: készül B és [(ciklohexil)-(pirrolidinil-1)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 121—122°.

ab) N-{2-[(Benzilamino)-(ciklohexil)-metilénamino]-etil}-eritromicilamin: készül B és [(benzilamino)-(ciklohexil)]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 117°.

ac) N-{2-[(Ciklohexil)-(m,p-dimetoxi-benzilamino)-metilénamino]-etil}-eritromicilamin: készül B és [(ciklohexil)-(m,p-dimetoxi-benzilamino)]-klórkarbóniumklo-

rid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 128—130°.

ad) N-{2-[1-(Dietilamino)-2-fenil-etilidénamino]-etil}-eritromicilamin: készül B és [(dietilamino)-benzil]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 117—119°.

ae) N-{2-[1-(m,p-Dimetoxi-benzilamino)-2-fenil-etilidénamino]-etil}-eritromicilamin: készül B és [(m,p-dimetoxi-benzilamino)-benzil]-klórkarbóniumklorid reakciójával. Olvadáspontja bomlás közben 124—128°.

18. példa

N-[2-(2'-Etoxi-etilamino)-etil]-eritromicilamin

1,64 g (0,002 mól) N-[2-(2'-etoxi-etilimino)-etilidén]-eritromicilamin 50 ml metanollal készült oldatához jéggel való hűtés közben részletekben addig adunk nátriumbórhidridet, amíg a vékonyréteggromatográfiai ellenőrzés szerint az összes kiindulási anyag át nem alakult. Az oldószert vákuumban ledestilláljuk, a maradékhoz vizet adunk, és metilénkloriddal extraháljuk. Nátriumszulfát felett történő szárítás és bepárlás után a cím szerinti terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk, bázisos alumíniumoxid-oszlopot és 15 : 1 arányú metilénklorid-metanol elegyet használva. Hozam: 0,92 g (56%). Olvadáspontja bomlás közben 124—127°.

Analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

a) N-[2-(2'-Dimetilamino-etilamino)-etil]-eritromicilamin: készül N-[2-(2'-dimetilamino-etilimino)-etilidén]-eritromicilamin nátriumbórhidriddel végrehajtott redukálásával. Olvadáspontja bomlás közben 127—132°.

b) N-[2-(Karbometoxi-metilamino)-etil]-eritromicilamin: készül N-[2-(karbometoxi-metilimino)-etilidén]-eritromicilamin nátriumbórhidriddel végrehajtott redukálásával. Olvadáspontja bomlás közben 131—134°.

c) N-[2-(Piridil-2-amino)-etil]-eritromicilamin: készül N-[2-(piridil-2-imino)-etilidén]-eritromicilamin nátriumbórhidriddel végrehajtott redukálásával. Olvadáspontja bomlás közben 130—133°.

d) N-[2-(Tiazolil-2-amino)-etil]-eritromicilamin: készül N-[2-(tiazolil-2-imino)-etilidén]-eritromicilamin nátriumbórhidriddel végrehajtott redukálásával. Olvadáspontja bomlás közben 126—130°.

Az I általános képletű vegyületek önmagában ismert módon feldolgozhatók gyógyszerkészítményekké, például oldatokká, végbélkúpokká, tablettákká. Felnőttek egyszeri adagja perorális beadás esetén 50—500 mg, előnyösen 100—250 mg, a napi adag 0,5—4 g, előnyösen 1—2 g.

Az alábbi példák néhány gyógyszerkészítmény előállítását mutatják be.

I. példa

Tabletták 100 mg N-(3-etilamino-propil)-eritromicilamin tartalommal

Összetétel: (1 tabletta)

Hatóanyag	100,0 mg
Tejcukor	63,0 mg
Burgonyakeményítő	50,0 mg
Polivinilpirrolidon	5,0 mg
Magnéziumsztearát	2,0 mg
	220,0 mg

Előállítás:

A hatóanyag, tejcukor és burgonyakeményítő keverékét a polivinilpirrolidon 10%-os vizes oldatával megnedvesítjük, 1,5 mm lyukbőségű szitán át granuláljuk, 45°-on megszárítjuk, majd újra átdörzsöljük a fenti szitán. Az így kapott granulátumot a magnéziumsztearáttal összekeverve tablettákká préseljük.

Tablettasúly: 220 mg

Bélyeg: 9 mm, lapos, osztóvájattal.

II. példa

Drazsék 100 mg N-(3-etilamino-propil)-eritromicilamin tartalommal

Összetétel: (1 drazsémag)

Hatóanyag	100,0 mg
Tejcukor	30,0 mg
Kukoricakeményítő	30,0 mg
Zselatin	3,0 mg
Mikrokristályos cellulóz	1,0 mg
Magnéziumsztearát	1,0 mg
	170,0 mg

Előállítás:

A hatóanyag, a tejcukor és a kukoricakeményítő keverékét a zselatin 12%-os vizes oldatával megnedvesítjük, 1,5 mm lyukbőségű szitán át granuláljuk, 45°-on megszárítjuk, majd újra átdörzsöljük egy 1,0 mm lyukbőségű szitán. A kapott granulátumot a cellulózzal és a magnéziumsztearáttal összekeverve drazsémagokká préseljük.

Magsúly: 170 mg

Bélyeg: 7 mm, domború.

Az így kapott drazsémagokat ismert eljárás szerint bevonjuk egy lényegében cukorból és talkumból álló bevonattal. A kész drzsékat méhviasszal polírozzuk.

Drazsésúly: 210 mg.

III. példa

Rázókeverék 1% N-(3-benzilamino-propil)-eritromicilamin tartalommal

Összetétel:

Hatóanyag	1,0 g
Szorbitánmonopalmitát (Span 40)	1,0 g
Cremophor O (BASF)	2,0 g
Cetilsztearilalkohol (Lanette O)	2,0 g
Spermacet	1,0 g
Olajsavdecilészter	5,0 g
Paraffinolaj	1,0 g
Desztillált víz	87,0 g
	100, g

Előállítás:

A diszperz fázis anyagait összeolvasztjuk, 70°-ra melegítjük, és ugyanilyen hőmérsékletű vízben emulgeáljuk, majd lehűtjük 40°-ra, és bemerülő homogenizátor segítségével belekeverjük a finomra őrölt hatóanyagot. Ezután lehűtjük szobahőmérsékletre.

IV. példa

Drazsék 50 mg N-(3-benzilamino-propil)-eritromicilamin tartalommal

Összetétel: (1 drazsémag)

Hatóanyag	50,0 mg
Papaverin	25,0 mg
Kukoricakeményítő	32,0 mg
Zselatin	3,0 mg
Mikrokristályos cellulóz	9,0 mg
Magnéziumsztearát	1,0 mg
	120,0 mg

Előállítás:

A hatóanyagok és a kukoricakeményítő keverékét 12%-os vizes zselatin-oldattal megnedvesítjük, 1,5 mm lyukbőségű szitán át granuláljuk, 45°-on megszárítjuk, majd újra átdörzsöljük egy 1,0 mm lyukbőségű szitán. A kapott granulátumot összekeverjük a cellulózzal és a magnéziumsztearáttal, és drazsémagokká préseljük.

Magsúly: 120 mg

Bélyeg: 7 mm, domború.

Az így kapott drazsémagokat ismert eljárás szerint bevonjuk egy lényegében cukorból és talkumból álló bevonattal. A kész drazsékat méhviasszal polírozzuk.

Drazsésúly: 160 mg.

V. példa

Tabletták 100 mg N-{3-[(benzilamino)-(4-benzil-piperidil-1)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin tartalommal

Összetétel: (1 tabletta)

Hatóanyag	100,0 mg
Tejcukor	63,0 mg
Burgonyakeményítő	50,0 mg
Polivinilpirrolidon	5,0 mg
Magnéziumsztearát	2,0 mg
	220,0 mg

Előállítás:

A hatóanyag, a tejcukor és a burgonyakeményítő keverékét a polivinilpirrolidon 10%-os vizes oldatával megnedvesítjük, 1,5 mm lyukbőségű szitán át granuláljuk, 45°-on megszárítjuk, majd újra átdörzsöljük a fenti szitán. A kapott granulátumot a magnéziumsztearáttal összekeverve tablettákká préseljük.

Tablettasúly: 220 mg

Bélyeg: 9 mm, lapos, osztóvájattal.

VI. példa

Drazsék 100 mg N-{3-[(furil-2)-(pirrolidinil-1)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin tartalommal

Összetétel: (1 drazsémag)

Hatóanyag	100,0 mg
Tejcukor	30,0 mg
Kukoricakeményítő	30,0 mg
Zselatin	3,0 mg
Mikrokristályos cellulóz	6,0 mg
Magnéziumsztearát	1,0 mg
	170,0 mg

Előállítás:

A hatóanyag, a tejcukor és a kukoricakeményítő keverékét a zselatin 12%-os vizes oldatával megnedvesítjük, 1,5 mm lyukbőségű szitán át granuláljuk, 45°-on megszáritjuk, 1,5 mm lyukbőségű szitán át granuláljuk, 45°-on megszáritjuk, majd újra átdörzsöljük egy 1,0 mm lyukbőségű szitán. Az így kapott granulátumot a cellulózzal és a magnéziumsztearáttal összekeverve drázsémagokká préseljük.

Magsúly: 170 mg

Bélyeg: 7 mm, domború.

Az így kapott drázsémagokat ismert eljárás szerint bevonjuk lényegileg cukorból és talkumból álló bevonattal. A kész drázsékat méhviasszal polírozzuk.

Drázsésúly: 210 mg.

VII. példa

Rázókeverék 1% N-{3-[(dibenzilamino)-(4-benzilpiperidil-1)-metilénamino]-propil}-eritromicilamin tartalommal

Összetétel:

Hatóanyag	1,0 g
Szorbitánmonopalmitát (S pan 40)	1,0 g
Cremophor O (BASF)	2,0 g
Cetrilsztearilalkohol (Lanette O)	2,0 g
Spermacet	1,0 g
Olajsavdecilészter	5,0 g
Paraffinolaj	1,0 g
Desztillált víz	87,0 g
	100,0 g

Előállítás:

A diszperz fázis anyagait összeolvasztjuk, 70°-ra hevítjük, és ugyanilyen hőmérsékletű vízben emulgeáljuk. A 40°-ra lehűtött emulzióba beemerülő homogenizátor segítségével szuszpendáljuk a finomra őrölt hatóanyagot, majd a készítményt szobahőmérsékletre hűtjük.

VIII. példa

Drázsék 50 mg N-[2-(2'-etoxietilamino)-etil]-eritromicilamin tartalommal

Összetétel: (1 drázsémag)

Hatóanyag	50,0 mg
Papaverin	25,0 mg
Kukoricakeményítő	32,0 mg
Zselatin	3,0 mg
Mikrokristályos cellulóz	9,0 mg
Magnéziumsztearát	1,0 mg
	120,0 mg

Előállítás:

A hatóanyagok és a kukoricakeményítő keverékét a zselatin 12%-os vizes oldatával megnedvesítjük, 1,5 mm lyukbőségű szitán át granuláljuk, 45°-on megszáritjuk, majd újra átdörzsöljük egy 1,0 mm lyukbőségű szitán. A kapott granulátumot a cellulózzal és a magnéziumsztearáttal összekeverve drázsémagokká préseljük.

Magsúly: 120 mg

Bélyeg: 7 mm, domború.

Az így kapott drázsémagokat ismert eljárás szerint, lényegileg cukorból és talkumból álló bevonattal látjuk el. A kész drázsékat méhviasszal polírozzuk.

Drázsésúly: 160 mg.

IX. példa

Rázókeverék 1% N-[2-(2'-dimetilamino-etilamino)-etil]-eritromicilamin tartalommal

Összetétel:

Hatóanyag	1,0 g
Szorbitánmonopalmitát (Span 40)	1,0 g
Cremophor O (BASF)	2,0 g
Cetilsztearilalkohol (Lanette O)	2,0 g
S permacet	1,0 g
Olajsavdecilészter	5,0 g
Paraffinolaj	1,0 g
Desztillált víz	87,0 g
	100,0 g

Előállítás:

A diszperz fázis anyagai összeolvasztjuk, 70°-ra hevítjük, és ugyanilyen hőmérsékletű vízben emulgeáljuk, majd lehűtjük 40°-ra, és beemerülő homogenizátor segítségével belekeverjük a finomra őrölt hatóanyagot. Ezután a készítményt szobahőmérsékletre hűtjük.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű új 9-alkilamino-eritromicinek és szerves vagy szervetlen savakkal alkotott, farmakológiaiilag elviselhető savaddíciós sóik előállítására — ebben a képletben

E az E képletű eritromicin-csoportot jelenti,

R₁ hidrogénatomot, egyenes vagy elágazó szénláncú, 1—3 szénatomos alkilcsoportot vagy alkoxialkil-csoportot jelent az alkilénrészben 1—3, az alkoxirészben 1—5 szénatommal, vagy fenil- vagy benzilcsoportot jelent,

R₂ hidrogénatomot, hidroxilcsoportot, 1—3 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportot vagy fenilcsoportot,

R₃ 1—5 szénatomos alifás aciloxi-, benzoiloxi-, 1—5 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxi-, amino-, 1—5 szénatomos monoalkilamino-, összesen 2—8 szénatomos dialkilamino-, 1—4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú hidroxialkilamino-, összesen 2—8 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú di-(hidroxialkil)-amino-csoportot, az alkilénrészben 1 vagy 2 szénatomot tartalmazó fenilalkilamino-csoportot, a fenilrészben adott esetben egy vagy több halogénatommal vagy egy vagy több, 1—3 szénatomos alkil- vagy alkoxicsoporttal vagy hidroxilcsoportokkal szubsztituált fenilamino-csoportot, adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 1—5 szénatomos, alifás acilamino-, a fenilcsoportban adott esetben halogénatommal, metoxi- vagy karboxicsoporttal szubsztituált benzoilamino-csoportot, p-tolilszulfonamino-csoportot vagy 1—3 szénatomos alkilcsoportokkal N'-diszubsztituált hidrazinocsoportot jelent, amikor is az alkilcsoportok a közöttük levő nitrogénatommal együtt adott esetben oxigén-

kén- vagy egy további nitrogénatomot tartalmazó 5 vagy 6 tagú monociklusos, heterociklusos gyűrűt is alkothatnak, amelyben a további nitrogénatom 1—5 szénatomos alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy egy $\text{—N=CR}_4\text{R}_5$ általános képletű csoportot jelent, ahol R_4 jelentése aminocsoport, 1—8 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú monoalkilamino-csoport, 2—6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú dialkilamino-csoport, ciklohexilamino-csoport, N-alkil-N-ciklohexilamino-csoport az alkilrészben 1—3 szénatommal, diciklohexilamino-csoport, metoxialkilamino-csoport az alkilrészben 1—3 szénatommal, di-metoxialkilamino-csoport az alkilrészben 1—3 szénatommal, benzil- vagy fenetilamino-csoport, amelynek fenilrésze adott esetben egy, vagy három 1—3 szénatomos alkoxicsoporthal lehet szubsztituálva, dibenzil- vagy di-fenetilaminocsoport, benzhidrilamino-, N-metil-N-benzilamino-, N-fenil-N-benzilamino-, N-metil-N-fenil- vagy N-etil-N-fenilamino-csoport vagy piperidino-, pirrolidino-, morfolino-, piperazino-, hexametilénimino-, tiomorfolino-csoport vagy adott esetben metil- vagy benzil-csoporttal szubsztituált heptametilénimino-csoport, és R_5 jelentése aminocsoport, ciklohexilamino-csoport, 2—6 szénatomos dialkilamino-csoport, benzilamino-, fenetilamino-, dibenzilamino-, fenoximetil- vagy fenoxietilamino-, N-fenil-N-benzilamino-, N-metil-N-fenilamino-, piperidino-, pirrolidino-, morfolino-, piperazino-, tiomorfolinocsoport vagy adott esetben benzilcsoporttal szubsztituált hexametilénimino-csoport, vagy hidrogénatom, 1—3 szénatomos alkil-, ciklohexil-, benzil-, fenetilcsoport, adott esetben metoxicsoporthal szubsztituált fenil-, tienil-, furil- vagy piridilcsoport, vagy 1—3 szénatomos, adott esetben metoxi- vagy cianocsoporttal szubsztituált alkiltiocsoport, benziltio- vagy adott esetben a fenil-csoportban metilcsoporttal szubsztituált feniltiocsoport, továbbá

R_3 alkoxialkilamino-, dialkilaminoalkilamino- vagy karbalkoxialkilamino-csoportot jelent 1—3 szénatommal az alkil- és 1—4 szénatommal az alkilrészben, vagy tiazolilamino- vagy piridilamino-csoportot jelent,

n értéke 0 vagy 1, és

R_3 hidroxilcsoportot is jelenthet, ha n értéke 0 — azzal jellemezve, hogy

a) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletben R_3 a tárgyi körben megadott jelentésű a $\text{—N=CR}_3\text{R}_5$ általános képletű csoport kivételével, és E, R_1 , R_2 és n a tárgyi körben megadott jelentésű, egy II általános képletű eritromicilamint — ebben a képletben E a fenti jelentésű — egy III általános képletű aldehiddel vagy ketonnal — ebben a képletben R_1 , R_2 és n a tárgyi körben megadott jelentésűek, és R'_3 R_3 -mal azonos jelentésű az $\text{—N=CR}_4\text{R}_5$ általános képletű csoport kivételével — poláris oldószerben, -25° és $+100^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten redukciós kondenzálunk, amikor is, ha R_3 szabad vagy monoszubsztituált aminocsoportot jelent, akkor ezt a reakció folyamán megvédjük, vagy

b) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_3 jelentése szabad aminocsoport, és E, R_1 , R_2 és n a tárgyi körben megadott jelentésű, egy IV általános képletű ciano- vagy nitroalkilamino-eritromicint — ebben a képletben R_1 , R_2 és E a tárgyi körben

megadott jelentésűek, és W ciano- vagy nitrocsoportot jelent — oldószer jelenlétében, 0 és 150°C közötti hőmérsékleten és 1—150 atm nyomáson katalitikusan redukálunk, amikor is, ha W jelentése cianocsoport, olyan I általános képletű vegyülethez jutunk, amelynek képletében n értéke 1, és ha W jelentése nitrocsoport, olyan I általános képletű vegyülethez jutunk, amelynek képletében n értéke 0, vagy

c) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében n értéke 0 és R_3 hidroxilcsoportot vagy szabad vagy monoalkilezett aminocsoportot jelent, és E, R_1 , és R_2 a tárgyi körben megadott jelentésű, egy II általános képletű eritromicilamint — ebben a képletben E a fenti jelentésű — egy V vagy VI általános képletű alkilénoxiddal vagy alkiléniminnel — ezekben a képletekben R_1 és R_2 a tárgyi körben megadott jelentésűek, és R_6 hidrogénatomot vagy 1—3 szénatomos alkilcsoportot jelent — oldószerben, 0°C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten alkilezünk, vagy

d) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében n értéke 0, R_3 hidroxilcsoportot jelent, és E, R_1 és R_2 a tárgyi körben megadott jelentésű, egy VIII általános képletű azometin-aldehidet vagy -ketont — ebben a képletben R_1 , R_2 és E a tárgyi körben megadott jelentésűek — redukálunk, vagy

e) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében n értéke 0, R_3 aminocsoportot, 1—5 szénatomos monoalkilamino-csoportot, 1—4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú hidroxialkilamino-csoportot, az alkilrészben 1 vagy 2 szénatomot tartalmazó fenilalkilamino-csoportot, fenilamino-, alkoxialkilamino-, dialkilaminoalkilamino- vagy karbalkoxialkilamino-csoportot jelent 1—3 szénatommal az alkilrészben és 1—4 szénatommal az alkilrészben, vagy tiazolilamino-, piridilamino- vagy 1—3 szénatomos alkilcsoportokkal N-diszubsztituált hidrazinocsoportot jelent, amikor az alkilcsoportok a köztük levő nitrogénatommal együtt adott esetben oxigén-, kén- vagy egy további nitrogénatommal megszakított 5 vagy 6 tagú, monociklusos, heterociklusos gyűrűt is alkothatnak, és a gyűrű további nitrogénatomja 1—5 szénatomos alkilcsoporttal lehet helyettesítve, és R_1 , R_2 és E a tárgyi körben megadott, egy IX általános képletű azometint — ebben a képletben R_1 , R_2 és E a tárgyi körben megadott jelentésűek, és R_7 hidrogénatomot, 1—5 szénatomos alkilcsoportot, 1—4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú hidroxialkilcsoportot, fenilalkilcsoportot az alkilrészben 1 vagy 2 szénatommal, fenil-, alkoxi-alkil-, dialkilaminoalkil-, karbalkoxialkil-, tiazolil- vagy piridilcsoportot jelent, vagy 1—3 szénatomos alkilcsoportokkal diszubsztituált aminocsoportot jelent, amelynek alkilcsoportjai a köztük levő nitrogénatommal együtt adott esetben oxigén-, kén- vagy egy további nitrogénatommal megszakított 5 vagy 6 tagú monociklusos, heterociklusos gyűrűt is alkothatnak, és adott esetben ez a további nitrogénatom 1—5 szénatomos alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, redukálunk, vagy

f) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_3 monoalkilamino-csoportot, dialkilamino-csoportot, egyenes- vagy elágazó szénláncú hidroxialkilamino-csoportot, egyenes vagy elágazó szénláncú di-(hidroxialkil)-amino-csoportot, alkoxiamino-, dialkilaminoalkilamino-, karbalkoxialkilamino-, tiazolilamino-, piridilamino- vagy fenilalkilamino-csoportot jelent, és E, R_1 , R_2 és n a tárgyi körben megadott jelen-

tésű, egy X általános képletű aminoalkilamino-eritromicint — ebben a képletben R_1 , R_2 , E és n a tárgyi körben megadott jelentésű — egy vagy két molnyi vagy fölös mennyiségű ketonnal, aldehiddel vagy alkilénoxid-dal, fémhidrid vagy aktivált hidrogén jelenlétében redukciós körülmények között reagáltatunk, vagy

g) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_2 adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált alifás acilamino-csoportot jelent az acilrészben 1—5 szénatommal, vagy benzamido- vagy p-toluolszulfonamido-csoportot jelent, és E, R_1 , R_2 és n a tárgyi körben megadott jelentésű, egy X általános képletű aminoalkilamino-eritromicint — ebben a képletben R_1 , R_2 , E és n a tárgyi körben megadott jelentésű — iners szerves oldószerben -20 és $+50$ °C közötti hőmérsékleten acilezünk, vagy

h) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_3 olyan $-N=CR_4R_5$ általános képletű guanidino-csoportot jelent, ahol R_4 és R_5 szabad aminocsoport, R_1 , R_2 , E és n a tárgyi körben megadott, egy X általános képletű aminoalkilamino-eritromicint — ebben a képletben R_1 , R_2 , E és n a tárgyi körben megadott jelentésű — guanidinezősszerrel -25 és $+100$ °C közötti hőmérsékleten reagáltatunk, vagy

i) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_3 szabad vagy szubsztituált guanidincsoportot — ahol R_4 és/vagy R_5 a tárgyi körben meghatározott szubsztituált aminocsoport — vagy szabad vagy szubsztituált amidincsoportot — ahol R_4 a tárgyi körben meghatározott szubsztituált aminocsoport, R_5 hidrogénatom, a tárgyi körben meghatározott alkil-, ciklohexil-, benzil-, fenetil-, fenil-, tienil-, furil- vagy piridilcsoport — vagy szabad vagy szubsztituált izotioureidocsoportot jelent — ahol R_4 a tárgyi körben meghatározott szubsztituált aminocsoport, R_5 a tárgyi körben meghatározott alkiltio-, benziltio- vagy feniltio-csoport —, és E, R_1 , R_2 és n a tárgyi körben megadott jelentésű, egy X általános képletű aminoalkilamino-eritromicint — ebben a képletben R_1 , R_2 , E és n a tárgyi körben megadott jelentésűek — egy XI általános képletű halogénkarbamidinium-sóval, karbonsav-imidium-halogenid-sóval vagy halogén-tioszénsav-imidium-S-észter-sóval — ebben a képletben R'_4 és R'_5 azonosak R_4 és R_5 fent megadott jelentéseivel a szabad aminocsoport kivételével, vagy R'_4 és/vagy R'_5 benzil-, benzhidril- vagy tritilamino-csoportot jelentenek, és adott esetben a másik csoport jelentése a fent megadott szubsztituált aminocsoport, és Hal halogénatomot jelent — hidrogénhalogenidet megkötő szer jelenlétében iners vízmentes szerves oldószerben -25 és $+100$ °C közötti hőmérsékleten reagáltatunk, és kívánt esetben, ha az így kapott vegyületben R'_4 és/vagy R'_5 benzil-, benzhidril- vagy tritilamino-csoportot jelentenek, ezeket 0 és 150 °C közötti hőmérsékleten poláris szerves oldószerben katalitikusan hidrogénezzük, majd az a) — i) eljárásváltozatok bármelyikével kapott I általános képletű vegyületet kívánt esetben szerves vagy szervetlen savval alkotott savaddíciós sójává átalakítjuk. (Elsőbbsége: 1976. április 6.)

2. Eljárás az I általános képletű új 9-alkilamino-eritromicinek és szerves vagy szervetlen savakkal alkotott, farmakológiailag elviselhető savaddíciós sóik előállítására — ebben a képletben

E az E képletű eritromicin-csoportot jelenti,

R_1 hidrogénatomot, egyenes vagy elágazó szénláncú,

1—3 szénatomos alkilcsoportot vagy alkoxialkil-csoportot jelent az alkilénrészben 1—3, az alkoxirészben 1—5 szénatommal, vagy fenil- vagy benzilcsoportot jelent,

5 R_2 hidrogénatomot, hidroxilcsoportot, 1—3 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportot vagy fenilcsoportot,

10 R_3 1—5 szénatomos alifás aciloxi-, benzoiloxi-, 1—5 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxi-, amino-, 1—5 szénatomos monoalkilamino-, összesen 2—8 szénatomos dialkilamino-, 1—4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú hidroxialkilamino-, összesen 2—8 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú di(hidroxialkil)-amino-csoportot, az alkilénrészben 1 vagy 2 szénatomot tartalmazó fenilalkil-amino-csoportot, a fenilrészben adott esetben egy vagy több halogénatommal vagy egy vagy több, 1—3 szénatomos alkil- vagy alkoxicsoporthal vagy hidroxilcsoportokkal szubsztituált fenilamino-csoportot, adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 1—5 szénatomos, alifás acilamino-csoportot, a fenilcsoportban adott esetben halogénatommal, metoxi- vagy karboxicsoporthal szubsztituált benzoilamino-csoportot, p-tolilszulfonamino-csoportot vagy 1—3 szénatomos alkilcsoportokkal N'-diszubsztituált hidrazinocsoportot jelent, amikor is az alkilcsoportok a közöttük levő nitrogénatommal együtt adott esetben oxigén-, kén- vagy egy további nitrogénatomot tartalmazó 5 vagy 6 tagú monociklusos, heterociklusos, gyűrűt is alkothatnak, amelyben a további nitrogénatom 1—5 szénatomos alkilcsoporttal lehet szubsztituálva,

n értéke 0 vagy 1, és

R_3 hidroxilcsoportot is jelenthet, ha n értéke 0 —

35 azzal jellemezve, hogy

a) egy II általános képletű eritromicilamint — ebben a képletben E a tárgyi körben megadott jelentésű — egy III általános képletű aldehiddel vagy ketonnal — ebben a képletben R_1 , R_2 , R_3 és n a tárgyi körben megadott jelentésű — poláris oldószerben, -25 ° és $+100$ °C közötti hőmérsékleten redukciósan kondenzálunk, amikor is, ha R_3 szabad vagy monoszubsztituált aminocsoportot jelent, akkor ezt a reakció folyamán megvédjük, vagy

45 b) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_3 jelentése szabad aminocsoport, R_1 , R_2 és n a tárgyi körben megadott jelentésű, egy IV általános képletű ciano- vagy nitroalkilamino-eritromicint — ebben a képletben R_1 , R_2 és E a tárgyi körben megadott jelentésű, és W ciano- vagy nitrocsoportot jelent — oldószer jelenlétében, 0 és 150 °C közötti hőmérsékleten és 1—150 atm nyomáson katalitikusan redukálunk, amikor is, ha a IV általános képletben W jelentése cianocsoport, olyan I általános képletű vegyülethez jutunk, amelynek képletében n értéke 1, és ha W jelentése nitrocsoport, olyan I általános képletű vegyülethez jutunk, amelynek képletében n értéke 0, vagy

55 c) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében n értéke 0 és R_3 hidroxilcsoportot vagy szabad vagy monoalkilezett aminocsoportot jelent, R_1 és R_2 a tárgyi körben megadott jelentésű, egy II általános képletű eritromicilamint — ebben a képletben E a fenti jelentésű — egy V vagy VI általános képletű alkilén-oxid vagy alkilénimin — ezekben a képletekben R_1 és R_2 a tárgyi körben megadott jelentésű, és R_3 hidrogénatomot vagy 1—3 szénatomos alkilcsoportot

jelent — oldószerben, 0 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten alkilezünk, vagy

d) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében n értéke 0, R_3 hidroxilcsoportot jelent, és E , R_1 és R_2 a tárgyi körben megadott jelentésű, egy VIII általános képletű azometin-aldehidet vagy -ketont — ebben a képletben R_1 , R_2 és E a tárgyi körben megadott jelentésű — redukálunk, vagy

e) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében n értéke 0, R_3 aminocsoportot, 1—5 szénatomos monoalkilamino-csoportot, 1—4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú hidroxil-alkilamino-csoportot, az alkilénrészben 1 vagy 2 szénatomot tartalmazó fenilalkilamino-csoportot, fenilaminocsoportot vagy 1—3 szénatomos alkilcsoportokkal N-diszubsztituált hidrazinocsoportot jelent, amikor az alkilcsoportok a köztük levő nitrogénatommal együtt adott esetben oxigén-, kén- vagy egy további nitrogénatommal megszakított 5 vagy 6 tagú, monociklusos, heterociklusos gyűrűt is alkothatnak, és a gyűrű további nitrogénatomja 1—5 szénatomos alkilcsoporttal lehet helyettesítve, és R_1 , R_2 és E a tárgyi körben megadott jelentésű, egy IX általános képletű azometint — ebben a képletben R_1 , R_2 és E a tárgyi körben megadott jelentésű, és R_7 hidrogénatomot, 1—5 szénatomos alkilcsoportot, 1—4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú hidroxilalkilcsoportot, fenilalkilcsoportot az alkilrészben 1 vagy 2 szénatommal, vagy fenilcsoportot jelent, vagy 1—3 szénatomos alkilcsoportokkal diszubsztituált aminocsoportot jelent, amelynek alkilcsoportjai a köztük levő nitrogénatommal együtt adott esetben oxigén-, kén- vagy egy további nitrogénatommal megszakított 5 vagy 6 tagú monociklusos, heterociklusos gyűrűt is alkothatnak, és adott esetben ez a további nitrogénatom 1—5 szénatomos alkilcsoporttal lehet szubsztituálva — redukálunk, vagy

f) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_3 a tárgyi körben meghatározott monoalkilamino-csoportot, dialkilamino-csoportot, egyenes vagy elágazó szénláncú hidroxilalkilamino-csoportot, egyenes vagy elágazó szénláncú di(hidroxilalkil)-amino-csoportot vagy fenilalkilamino-csoportot jelent, és R_1 , R_2 , E és n a tárgyi körben megadott jelentésű, egy X általános képletű aminoalkilamino-eritromicint — ebben a képletben R_1 , R_2 , E és n a tárgyi körben megadott jelentésű — egy vagy két mólnyi vagy fölös mennyiségű ketonnal, aldehiddel vagy alkilénoxiddal, fémhidrid vagy aktivált hidrogén jelenlétében redukáló körülmények között reagáltatunk, vagy

g) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_3 adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált alifás acilamino-csoportot jelent az acilrészben 1—5 szénatommal, vagy benzamido- vagy p-toluolszulfonamido-csoportot jelent, és E , R_1 , R_2 és n a tárgyi körben megadott jelentésű, egy X általános képletű aminoalkilamino-eritromicint — ebben a képletben R_1 , R_2 , E és n a tárgyi körben megadott jelentésű — iners szerves oldószerben —20 és +50 °C közötti hőmérsékleten acilezünk, majd az a)–g) eljárásváltozatok bármelyikével kapott I általános képletű vegyületet kívánt esetben szerves vagy szervetlen savval alkotott sójává átalakítjuk. (Elsőbbsége: 1975. április 7.)

3. Eljárás az I általános képletű, új 9-alkilamino-eritromicin és szerves vagy szervetlen savakkal alkotott,

farmakológiailag elviselhető savaddíciós sóik előállítására — ebben a képletben

E az E képletű eritromicin-csoportot jelenti,

R_1 hidrogénatomot, egyenes vagy elágazó szénláncú 1—3 szénatomos alkilcsoportot vagy alkoxilalkil-csoportot jelent az alkilénrészben 1—3, az alkoxirészben 1—5 szénatommal, vagy fenil- vagy benzilcsoportot jelent,

R_2 hidrogénatomot, hidroxilcsoportot, 1—3 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportot vagy fenilcsoportot,

R_3 egy $-N=CR_4R_5$ általános képletű csoportot jelent, ahol

R_4 jelentése aminocsoport, 1—8 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú monoalkilamino-csoport, 2—6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú dialkilamino-csoport, ciklohexilamino-csoport, N-alkil-N-ciklohexilamino-csoport az alkilrészben 1—3 szénatommal, diciklohexilamino-csoport, metoxilalkilamino-csoport az alkilénrészben 1—3 szénatommal, di-metoxilalkilamino-csoport az alkilénrészben 1—3 szénatommal, benzil- vagy fenetilamino-csoport, amelynek fenilrésze adott esetben egy, két vagy három 1—3 szénatomos alkoxicsoporthal lehet szubsztituálva, dibenzil- vagy di-fenetilamino-csoport, benzhidrilamino-, N-metil-N-benzilamino-, N-fenil-N-benzilamino-, N-metil-N-fenil- vagy N-etil-N-fenilamino-csoport vagy piperidino-, pirrolidino-, morfolino-, piperazino-, hexametilénimino-, tiomorfolino-csoport vagy adott esetben metil- vagy benzilcsoporttal szubsztituált heptametilénimino-csoport,

R_5 jelentése aminocsoport, ciklohexilamino-csoport, 2—6 szénatomos dialkilamino-csoport, benzilamino-, fenetilamino-, dibenzilamino-, fenoximetil- vagy fenoxietilamino-, N-fenil-N-benzilamino-, N-metil-N-fenilamino-, piperidino-, pirrolidino-, morfolino-, piperazino-, tiomorfolinocsoport vagy adott esetben benzilcsoporttal szubsztituált hexametilénimino-csoport vagy hidrogénatom, 1—3 szénatomos alkil-, ciklohexil-, benzil-, fenetilcsoport, adott esetben metoxicsoporthal szubsztituált fenilcsoport vagy tienil-, furil- vagy piridilcsoport, vagy 1—3 szénatomos, adott esetben metoxi- vagy cianocsoporttal szubsztituált alkiltiocsoport, benziltio- vagy adott esetben a fenilcsoportban metilcsoporttal szubsztituált feniltiocsoport,

n értéke 0 vagy 1, továbbá

R_1 alkoxilalkil-csoportot is jelenthet az alkilrészben 1—3, az alkoxirészben 1—5 szénatommal, és

R_2 hidroxilcsoportot is jelenthet, ha

R_3 alkoxilalkilamino-, dialkilaminoalkilamino-, vagy karbalkoxilalkilamino-csoportot jelent 1—3 szénatommal az alkil- és 1—4 szénatommal az alkilénrészben, vagy tiazolilamino- vagy piridilamino-csoportot jelent, és ekkor

n értéke 0 —

azzal jellemezve, hogy

a) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében n értéke 0, R_3 alkoxilalkilamino-, dialkilaminoalkilamino- vagy karbalkoxilalkilamino-csoportot jelent 1—3 szénatommal az alkilrészben és 1—4 szénatommal az alkilénrészben, vagy tiazolilamino- vagy piridilamino-csoportot jelent, E , R_1 és R_2 a tárgyi körben megadott jelentésű, egy IX általános képletű azometint — ebben a képletben R_1 , R_2 és E a tárgyi kör-

ben megadott jelentésű, és R_7 alkoxialkil-, dialkilaminoalkil-, karbalkoxialkil-, tiazolil- vagy piridilcsoportot jelent — hidrogénnek finom eloszlású fém jelenlétében oldószerben 0° és 150°C között és 1 és 150 atm nyomáson vagy fémhidriddel, előnyösen alkálifém-bórhidriddel vagy alumíniumhidriddel -25°C és $+50^\circ\text{C}$ között, redukálunk, vagy

b) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_3 szabad — R_4 és R_5 aminocsoport — guanidino-csoportot jelent, E, R_1 , R_2 és n a tárgyi körben megadott, egy X általános képletű aminoalkilamino-eritromicint — ebben a képletben R_1 , R_2 , E és n a tárgyi körben megadott jelentésű — guanidinezőszerezrel -25 és $+100^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten reagáltatunk, vagy

c) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_3 szabad vagy szubsztituált guanidincsoportot — ahol R_4 és/vagy R_5 a tárgyi körben meghatározott szubsztituált aminocsoport — vagy szabad vagy szubsztituált amidincsoportot — ahol R_4 a tárgyi körben meghatározott szubsztituált aminocsoport, R_5 hidrogénatom, a tárgyi körben meghatározott alkil-, ciklohexil-, benzil-, fenetil-, fenil-, tienil-, furil- vagy piridilcsoport — vagy szabad vagy szubsztituált izotioureidocsoportot jelent — ahol R_4 a tárgyi körben meghatározott szubsztituált aminocsoport, R_5 a tárgyi körben meghatározott alkil-, benzil-, vagy feniltiocsoport —, és R_1 , R_2 és n a tárgyi körben megadott jelentésű, egy X általános képletű aminoalkilamino-eritromicint — ebben a képletben R_1 , R_2 , E és n a fenti jelentésűek — egy XI általános képletű halogénkarbamidiniumsóval, karbonsav-imidium-halogenid-sóval vagy halogén-tioszénsav-imidium-S-észter-sóval — ebben a képletben R_4' és R_5' azonosak R_4 és R_5 tárgyi körben megadott jelentésével a szabad aminocsoport kivételével, vagy R_4' és/vagy R_5' benzil-, benzhidril- vagy tritilaminocsoportot jelent, és adott esetben a másik csoport jelentése a fent megadott szubsztituált aminocsoport, és Hal halogénatomot jelent — hidrogénhalogenidet megkötő szer jelenlétében iners vízmentes szerves oldószerben -25 és $+100^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten reagáltatunk, és kívánt esetben, ha az így kapott vegyületben R_4' és/vagy R_5' benzil-, benzhidril- vagy tritilaminocsoportot jelent, ezeket 0 és 150°C közötti hőmérsékleten poláris szerves oldószerben katalitikusan hidrogénezzük, majd az a)–c) eljárásváltozatok bármelyikével kapott I általános képletű vegyületet kívánt esetben szerves vagy szervetlen savval alkotott savaddíciós sójává alakítjuk. (Elsőbbsége: 1976. február 19.)

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti a) eljárásváltozat fogantatási módja azzal jellemezve, hogy a kondenzációt poláris szerves oldószerben 20°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. (Elsőbbsége: 1975. április 7.)

5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti a) eljárásváltozat vagy a 3. igénypont fogantatási módja azzal jellemezve, hogy a kondenzáció folyamán átmenetileg képződő Ia általános képletű azometint — ebben a képletben R_1 , R_2 , R_3 , E és n az 1. igénypontban megadott jelentésűek — elkülönítjük, majd redukáljuk. (Elsőbbsége: 1975. április 7.)

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja azzal jellemezve, hogy a redukciót szerves oldószerben katalitikusan aktivált hidrogénnel 0 és 100°C közötti

hőmérsékleten és 1–150 atm nyomáson végezzük. (Elsőbbsége: 1975. április 7.)

7. A 6. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja azzal jellemezve, hogy katalizátorként palládiumot, platínát vagy Raney-nikkelt használunk. (Elsőbbsége: 1975. április 7.)

8. Az 5. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja azzal jellemezve, hogy a redukciót fémhidridekkel, -25 és $+30^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezzük. (Elsőbbsége: 1975. április 7.)

9. A 6. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja azzal jellemezve, hogy a fémhidridként lítiumbórhidridet, nátriumbórhidridet, lítiumcianobórhidridet vagy alkálialkoxialumíniumhidridet használunk. (Elsőbbsége: 1975. április 7.)

10. Az 1. vagy 2. igénypont a) eljárásváltozata vagy a 6. vagy 8. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja azzal jellemezve, hogy a reakció folyamán átmenetileg képződő Ia általános képletű azometin aktivált hidrogénnel vagy fémhidridekkel végrehajtott redukcióját in situ, az azometin elkülönítése nélkül végezzük. (Elsőbbsége: 1975. április 7.)

11. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti b) eljárásváltozat fogantatási módja azzal jellemezve, hogy a hidrogénnel végzett redukciót palládium, platina, Raney-nikkel vagy Raney-kobalt jelenlétében hajtjuk végre. (Elsőbbsége: 1975. április 7.)

12. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti c) eljárásváltozat fogantatási módja azzal jellemezve, hogy az alkilezést 20 és 60°C közötti hőmérsékleten végezzük. (Elsőbbsége: 1975. április 7.)

13. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti d), e) vagy f) eljárásváltozat fogantatási módja azzal jellemezve, hogy az aktivált hidrogénnel végrehajtott redukciót oldószer jelenlétében, 0 és 150°C közötti hőmérsékleten és 1–150 atm nyomáson végezzük. (Elsőbbsége: 1975. április 7.)

14. A 13. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja azzal jellemezve, hogy a hidrogént palládium, platina, Raney-nikkel vagy Raney-kobalt segítségével aktiváljuk. (Elsőbbsége: 1975. április 7.)

15. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti d), e) vagy f) eljárásváltozat fogantatási módja azzal jellemezve, hogy a fémhidridekkel végrehajtott redukálást -25 és $+50^\circ\text{C}$ hőmérsékleten végezzük. (Elsőbbsége: 1975. április 7.)

16. A 15. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja azzal jellemezve, hogy fémhidridként lítiumbórhidridet, nátriumbórhidridet, lítiumcianobórhidridet vagy alkálialkoxialumíniumhidridet használunk. (Elsőbbsége: 1975. április 7.)

17. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti g) eljárásváltozat fogantatási módja azzal jellemezve, hogy az acilezést savhalogeniddel, savanhidriddel, savamidacetállal, vagy savaminálészterrel végezzük. (Elsőbbsége: 1975. április 7.)

18. A 21. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja azzal jellemezve, hogy a reakcióban hidrogénhalogenidet megkötő szert használunk. (Elsőbbsége: 1975. április 7.)

19. Az 1. igénypont szerinti h) eljárásváltozat vagy a 3. igénypont szerinti b) eljárásváltozat fogantatási módja azzal jellemezve, hogy guanidinező szerként 1-guanil-3,5-dimetilpirazolt, S-alkilizotioakbamid- vagy O-alkilizokarbamidot használunk, és a reakciót po-

lárís oldószerben hajtjuk végre. (Elsőbbsége: 1976. február 19.)

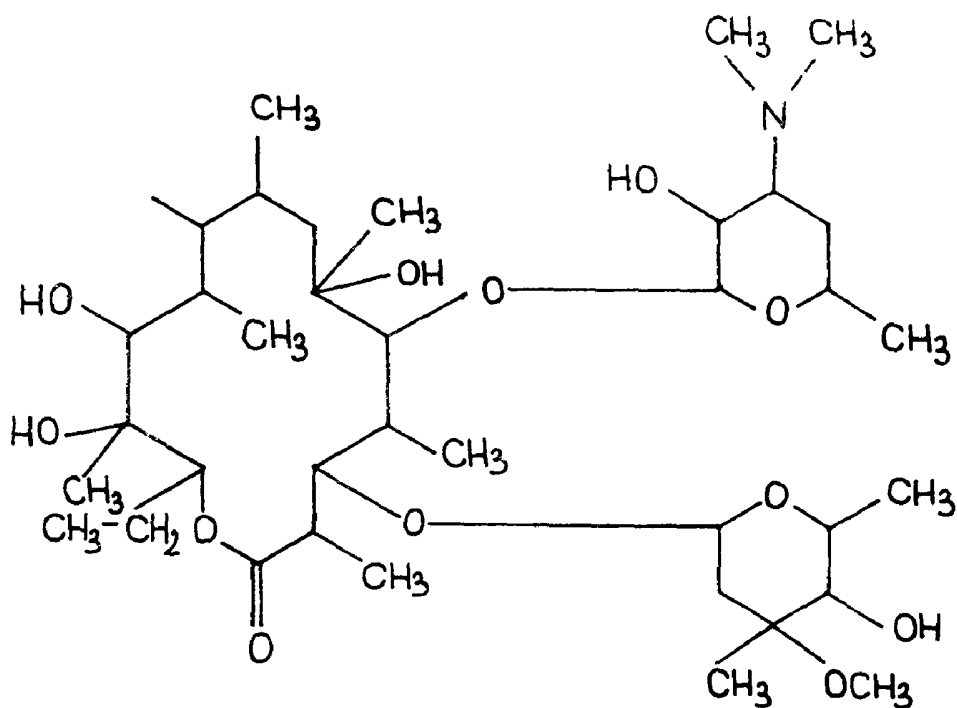
20. Az 1. igénypont szerinti *i)* eljárásváltozat vagy a 3. igénypont szerinti *c)* eljárásváltozat fogantatási módja azal jellemezve, hogy az R_4' és/vagy R_5' csoportok védőcsoportjának hidrolitikus eltávolítását finom elosztású platina vagy palládium jelenlétében hidrogénnel végezzük. (Elsőbbsége: 1976. február 19.)

21. Az 1. igénypont szerinti bármely eljárásváltozat továbbfejlesztése hatóanyagként I általános képletű 9-alkilamino-eritromicint vagy farmakológiailag elviselhető savaddíciós sóját — ebben a képletben E , R_1 , R_2 , R_3 és n az 1. igénypontban megadott jelentésű — tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására azzal jellemezve, hogy a hatóanyagot a gyógyszerkészítmények szokásos hordozó-, hígító- és/vagy egyéb segédanyagaival együtt kikészítjük. (Elsőbbsége: 1976. április 6.)

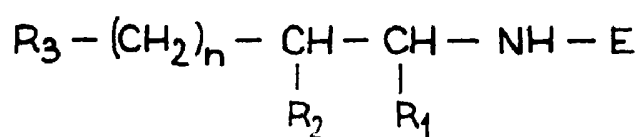
22. A 2. igénypont szerinti bármely eljárásváltozat továbbfejlesztése hatóanyagként I általános képletű 9-alkilamino-eritromicint vagy farmakológiailag elviselhető savaddíciós sóját — ebben a képletben E , R_1 , R_2 , R_3 és n a 2. igénypontban megadott jelentésű — tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására azzal jellemezve, hogy a hatóanyagot a gyógyszerkészítmények szokásos hordozó-, hígító- és/vagy egyéb segédanyagaival együtt kikészítjük. (Elsőbbsége: 1975. április 7.)

23. A 3. igénypont szerinti bármely eljárásváltozat továbbfejlesztése hatóanyagként I általános képletű 9-alkilamino-eritromicint vagy farmakológiailag elviselhető savaddíciós sóját — ebben a képletben E , R_1 , E_2 , R_3 és n a 3. igénypontban megadott jelentésű — tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására azzal jellemezve, hogy a hatóanyagot a gyógyszerkészítmények szokásos hordozó-, hígító- és/vagy egyéb segédanyagaival együtt kikészítjük. (Elsőbbsége: 1976. február 19.)

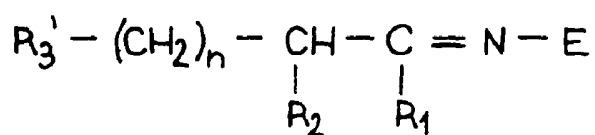
3 lap ábra



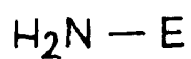
E



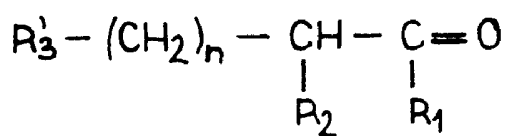
I



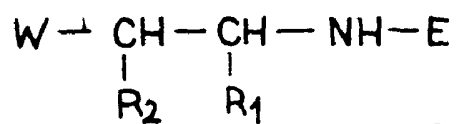
Ia



II



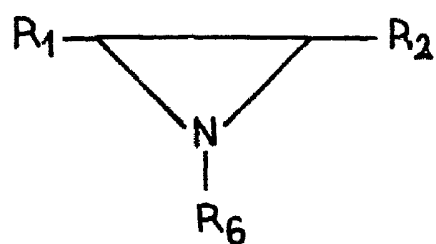
III



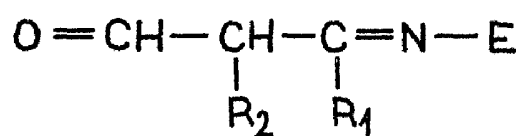
IV



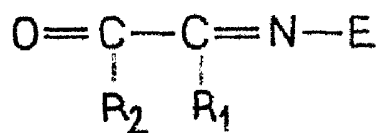
V



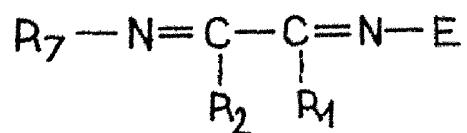
VI



VII

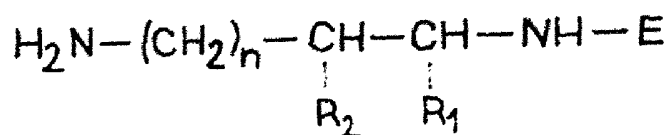


VIII

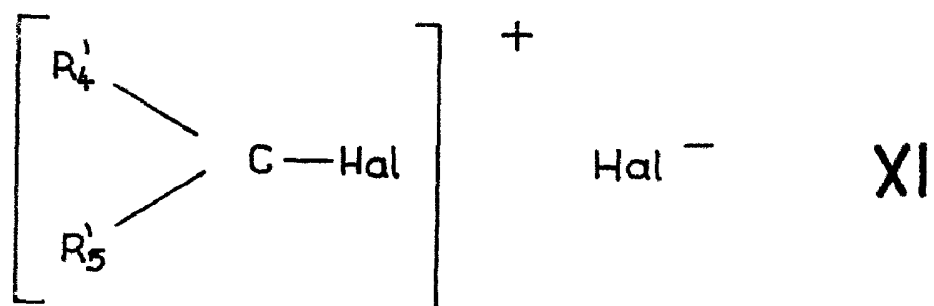


IX

176894
Nemzetközi osztályozás:
C 07 H 17/08



X



176894
Nemzetközi osztályozás:
C 07 H 17/08

