



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 709**

51 Int. Cl.:  
**C07H 17/08** (2006.01)  
**A61K 31/70** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99402523 .7**  
96 Fecha de presentación : **14.10.1999**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1000952**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.05.2000**

54 Título: **Nuevos derivados 2-halogenados de 5-O-desosaminileritronolida A, su procedimiento de preparación y su aplicación como medicamentos.**

30 Prioridad: **15.10.1998 FR 98 12937**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**12.07.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**12.07.2011**

73 Titular/es: **AVENTIS PHARMA S.A.**  
**20, avenue Raymond Aron**  
**92160 Antony, FR**

72 Inventor/es: **Agouridas, Constantin;**  
**Denis, Alexis;**  
**Bretin, François y**  
**Fromentin, Claude**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

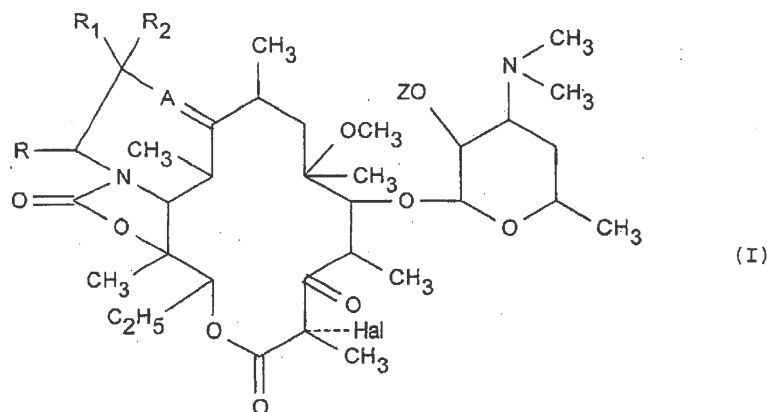
ES 2 362 709 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados 2-halogenados de 5-O-desosaminileritronolida A, su procedimiento de preparación y su aplicación como medicamentos.

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados 2-halogenados de 5-O-desosaminileritronolida A, a su procedimiento de preparación y su aplicación como medicamentos. La invención tiene como objetivo los compuestos de fórmula (I):



10 en los que A representa un átomo de nitrógeno o un grupo N->O, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, que contiene hasta 18 átomos de carbono, R representa un átomo de hidrógeno, un radical (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OB en el que m representa un número entero comprendido entre 1 y 8 y B representa un átomo de hidrógeno o un radical COAr o un radical (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, representando n un número entero comprendido entre 1 y 8 y representando Ar un radical arilo o heteroarilo mono o policíclico y Z representa un átomo de hidrógeno o el resto de un radical acilo que comprende hasta 18 átomos de carbono, así como sus sales de adición con los ácidos.

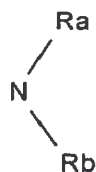
15 Se conocían ya en la técnica anterior y especialmente en las solicitudes de patente europea EP 0 487 411 A y la patente francesa FR 2 742 757A los derivados de la eritromicina. Sin embargo, estos derivados de la técnica anterior no comprenden un grupo que una el átomo de nitrógeno del carbamato y el átomo de nitrógeno representado por A en la presente solicitud y que forma así un ciclo.

20 Entre las sales de adición con los ácidos, se pueden citar las sales formadas con los ácidos acético, propiónico, trifluoroacético, maleico, tártrico, metanosulfónico, benenosulfónico, p-toluenosulfónico y especialmente los ácidos esteárico, etilsuccínico o laurilsulfónico.

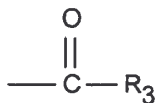
El radical alquilo es preferiblemente un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tercbutilo, decilo o dodecilo.

25 El radical arilo puede ser un radical fenilo o naftilo. El radical heteroarilo puede ser un radical tienilo, furilo, pirólilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo o isopirazolilo, un radical piridilo, pirimidilo, piridazinilo o pirazinilo o incluso un radical indolilo, benzofuranilo, benzotiazilo o quinoleinilo.

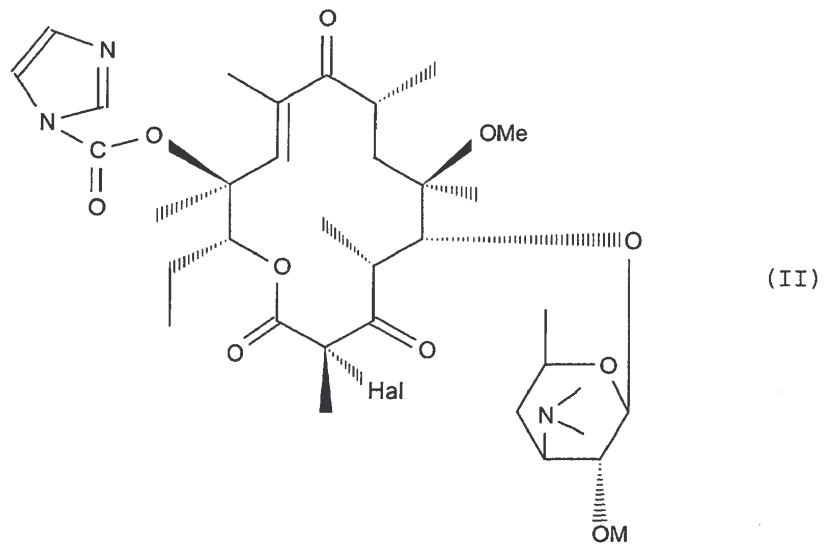
30 Cuando los radicales mencionados son sustituidos puede ser por uno o varios de los radicales siguientes: radicales hidroxilo, átomos de halógeno, radicales NO<sub>2</sub>, radicales C≡N, radicales alquilo, alquenilo o alquinilo, O-alquilo, O-alquenilo u O-alquinilo, S-alquilo, S-alquenilo o S-alquinilo y N-alquilo, N-alquenilo o N-alquinilo con hasta 12 átomos de carbono opcionalmente sustituidos por uno o varios átomos de halógeno, el radical



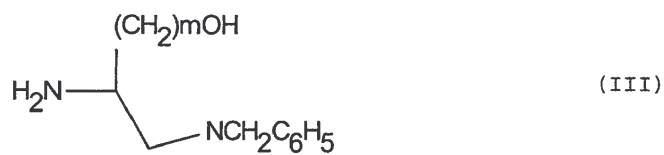
Ra y Rb, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene hasta 12 átomos de carbono;



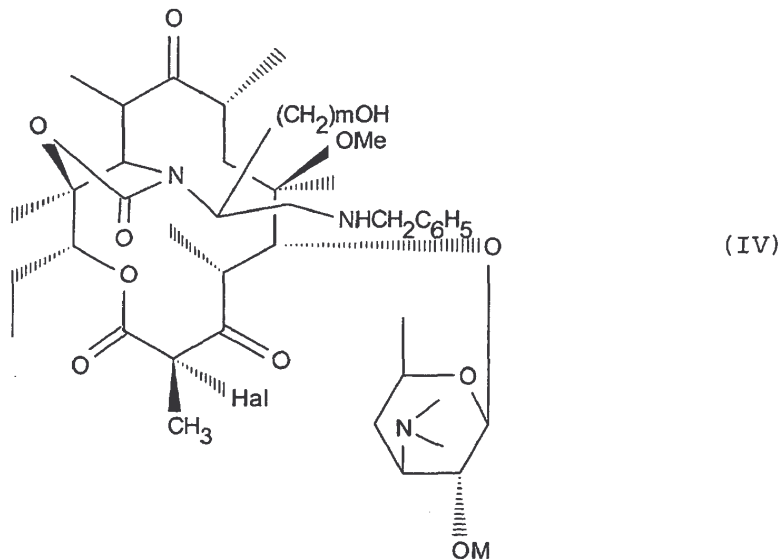
- representando R<sub>3</sub> un radical alquilo, con hasta 12 átomos de carbono o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, radicales arilo, O-arilo o S-arilocarboxílicos o arilo, O-arilo o S-ariloheterocíclicos de 5 ó 6 eslabones que contienen uno o varios heteroátomos, opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes mencionados anteriormente.
- 5 Hal representa preferentemente flúor o cloro. Cuando uno de los radicales está sustituido por un átomo de halógeno, se trata preferentemente de flúor, cloro o bromo.
- La invención tiene por objeto más en particular los compuestos de fórmula (I) en los que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan un átomo de hidrógeno, en los que A representa un átomo de nitrógeno, en los que Hal representa un átomo de flúor, en los que R representa un átomo de hidrógeno, así como esos en los que R representa un radical CH<sub>2</sub>OH.
- 10 La invención tiene por objeto más en particular los compuestos cuya preparación se da más adelante en la parte experimental.
- Los productos de fórmula general (I) poseen una actividad antibiótica muy buena sobre las bacterias gram<sup>+</sup> tales como estafilococos, estreptococos, pneumococos.
- 15 Los compuestos de la invención se pueden utilizar por lo tanto como medicamentos en el tratamiento de las infecciones por gérmenes sensibles y, principalmente, en las estafilococias, tales como las septicemias por estafilococos, estafilococias malignas de la cara o cutáneas, piodermitis, heridas sépticas o supurantes, furúnculos, ántrax, flemones, erisipelas y acné, estafilococias tales como las anginas agudas primitivas o post-gripales, bronconeumonía, supuración pulmonar, estreptococias tales como anginas agudas, otitis, sinusitis y escarlatina, neumococias tales como neumonías, bronquitis; brucelosis, difteria, gonococias.
- 20 Los productos de la presente invención son activos igualmente contra las infecciones debidas a gérmenes como Haemophilus influenzae, Rickettsias, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia, Legionella, Ureaplasma, Toxoplasma o a gérmenes del género Mycobacterium.
- La presente invención tiene igualmente por objeto por lo tanto, como medicamento y, especialmente medicamento antibiótico, los productos de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, así como sus sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables.
- 25 La invención tiene por objeto más en particular, como medicamento y, especialmente medicamento antibiótico, los productos de los ejemplos cuya preparación se proporciona más adelante y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 30 La invención tiene igualmente como objetivo las composiciones farmacéuticas que comprenden como principio activo al menos uno de los medicamentos antibióticos definidos anteriormente.
- Estas composiciones se pueden administrar por vía bucal, rectal, parenteral o por vía local en aplicación tópica sobre la piel y las mucosas, pero la vía de administración preferida es la vía bucal.
- 35 Pueden ser sólidas o líquidas y presentarse en las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana, como por ejemplo, comprimidos simples o en forma de grageas, cápsulas, gránulos, supositorios, preparaciones inyectables, pomadas, cremas, geles; se preparan según los métodos habituales. El o los principios activos pueden ser incorporados a excipientes habitualmente empleados en estas composiciones farmacéuticas, tales como el talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no, cuerpos grasos de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diferentes agentes humectantes, dispersantes o emulsificantes, conservantes.
- 40 Estas composiciones pueden presentarse igualmente en forma de un polvo destinado a ser disuelto extemporáneamente en un vehículo apropiado, por ejemplo agua estéril apirógena.
- La dosis administrada es variable según la afección tratada, el individuo que se trata, la vía de administración y el producto considerado. Puede estar, por ejemplo, comprendida entre 50 mg y 300 mg por día por vía oral, en el adulto para el producto del ejemplo 1.
- 45 La invención tiene igualmente por objeto un procedimiento caracterizado por que se somete un compuesto de fórmula (II):



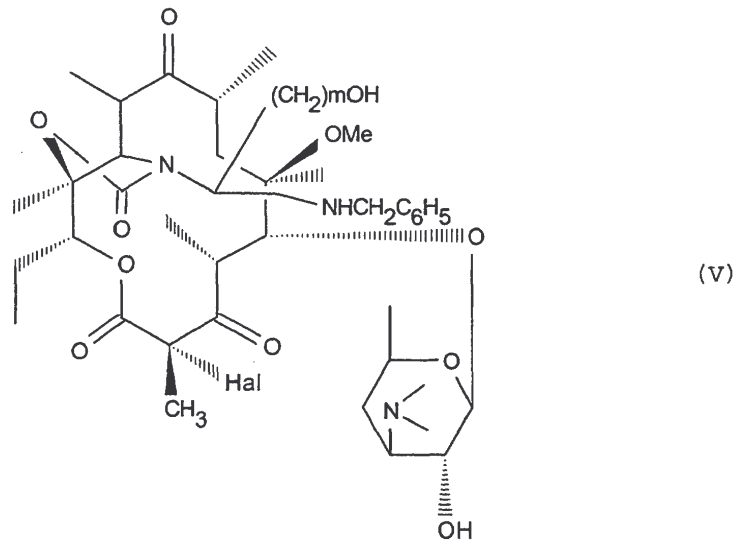
en la que Hal representa un átomo de halógeno, OM representa un grupo hidroxilo bloqueado, a la acción de un compuesto de fórmula (III):



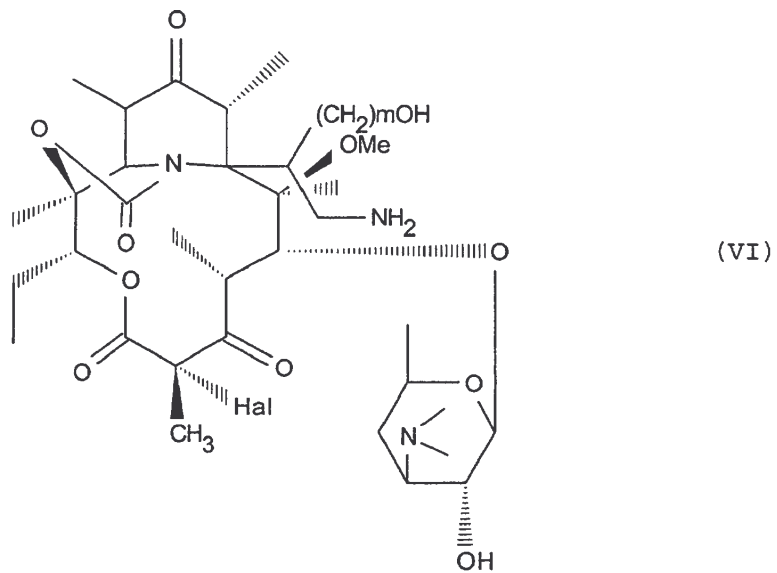
5 en la que m representa un número entero comprendido entre 1 y 8, para obtener el compuesto de fórmula (IV):



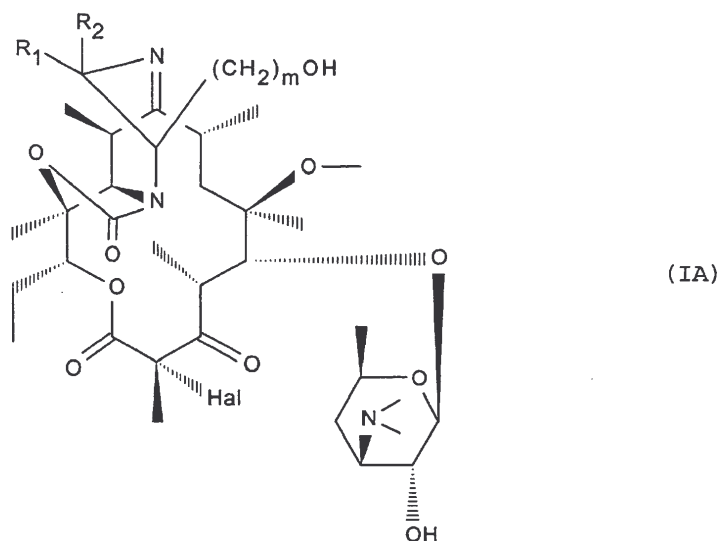
después se libera el hidroxilo en 2' para obtener el compuesto de fórmula (V):



que se somete a la acción de un agente de desbencilación para obtener el compuesto de fórmula (VI).

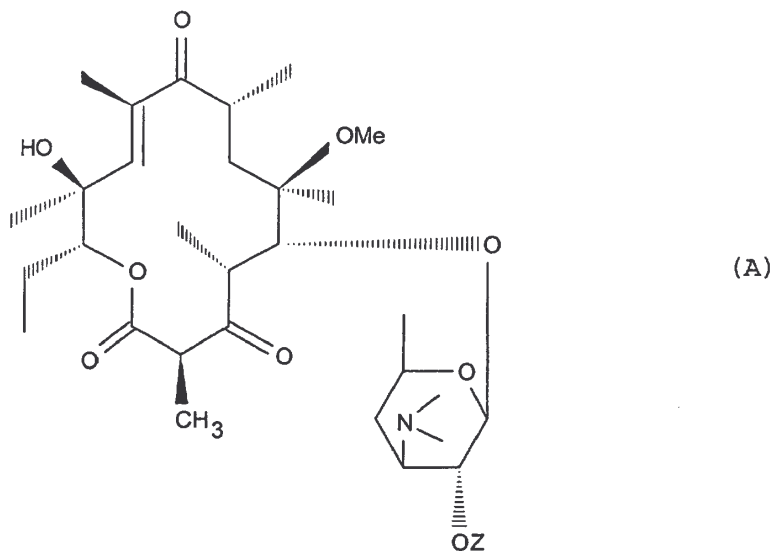


que se somete a la acción de un agente de ciclación para obtener el compuesto de fórmula (IA).

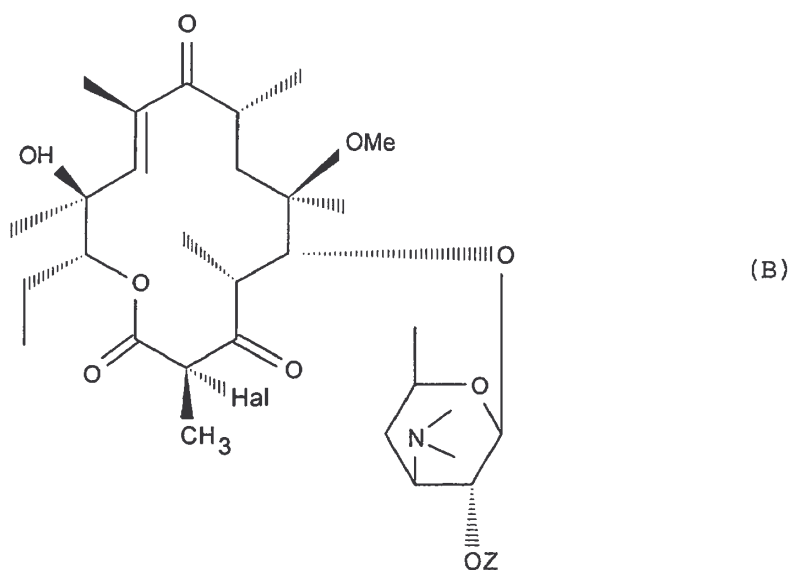


5 en el que R representa un radical  $(CH_2)_mOH$ , que se somete a la acción de un agente de alquilación o de acilación del grupo  $(CH_2)_mOH$  para obtener el compuesto de fórmula (IB) correspondiente en el que B representa un grupo COAr o  $(CH_2)_nAr$ , después, si se desea se esterifica el grupo OH en 2' correspondiente en el que B representa un grupo COAr o  $(CH_2)_nAr$ , después, si se desea se esterifica el grupo OH en 2' y/o se somete a la acción de un ácido para obtener una sal del compuesto de fórmula (I) obtenido.

10 Los productos de fórmula (II) utilizados como productos de partida se describen y se reivindican en la solicitud de patente francesa 9.804.366 presentada el 8 de abril de 1.998. Se describe más adelante un ejemplo detallado de preparación de compuestos de fórmula (I) en el caso en que Hal representa un átomo de flúor. Este procedimiento se puede esquematizar como sigue: se somete el compuesto A:



en el que OZ representa un radical OH libre o protegido, a la acción de un agente de fluoración para obtener el compuesto de fórmula (B) correspondiente:



que se somete a la acción del carbonildiimidazol, para obtener el compuesto de fórmula (II) correspondiente.

Los otros compuestos de fórmula (II) se pueden preparar por analogía con el procedimiento descrito más adelante de manera detallada.

5 En un modo de realización preferido del procedimiento de la invención:

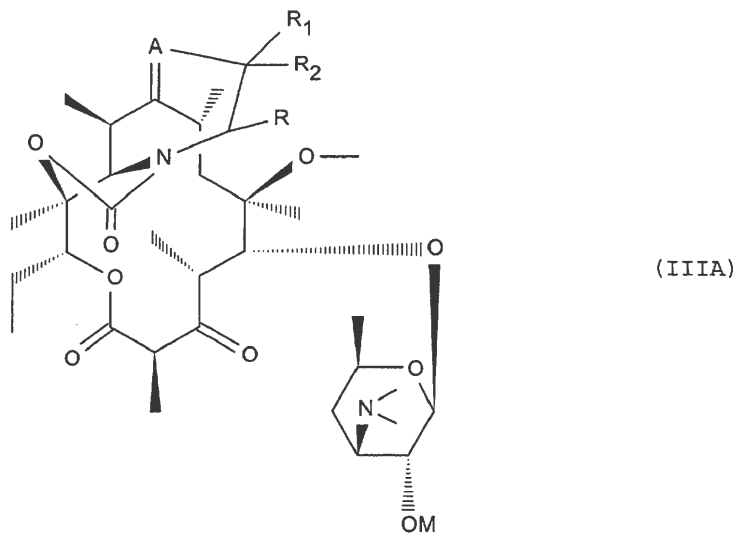
- el radical OZ es un radical acetilo o bencilo,
- la liberación del hidroxilo a partir de OZ se realiza por metanolisis,
- la desbencilación se realiza por hidrogenación (por ejemplo con paladio sobre carbono en presencia de formiato de amonio a reflujo de metanol).

10 • la ciclación se realiza a reflujo de etanol en presencia de ácido acético,

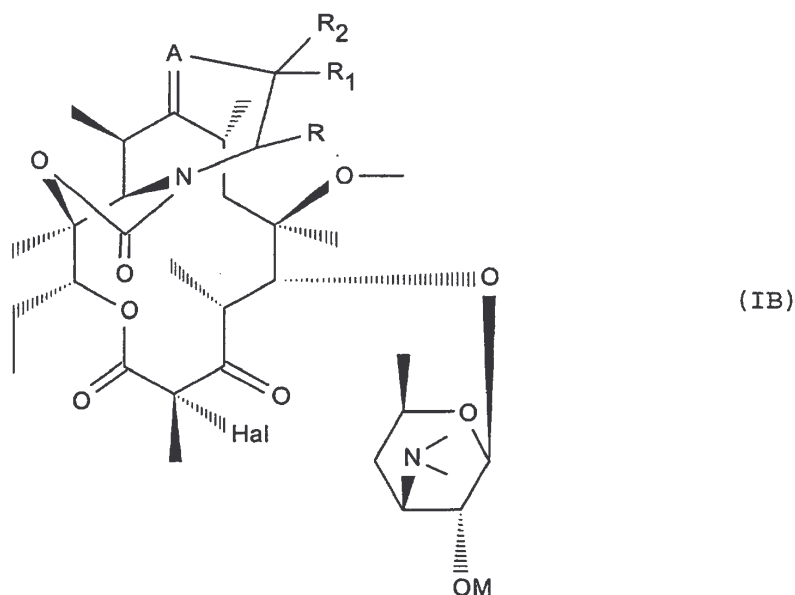
- la alquilación o la acilación del radical  $(CH_2)_nOH$  se realiza según los métodos clásicos.

Los productos intermedios (IV), (V) y (VI) utilizados durante el procedimiento de la invención son productos nuevos y son ellos mismos un objeto de la presente invención.

15 Los productos de fórmula (I) se pueden preparar igualmente por halogenación directa de los productos no halogenados correspondientes; la invención tiene por objeto un procedimiento caracterizado por que se somete un compuesto de fórmula (IIIA) :

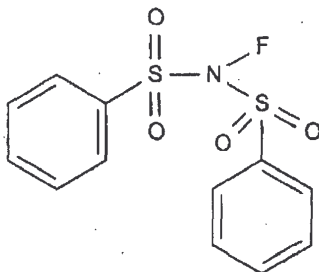


en la que A, R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> conservan su significado precedente y OM representa un grupo hidroxilo bloqueado, a la acción de un agente de halogenación para obtener el compuesto de fórmula (IB):



- 5 que se somete si se desea, a la acción de un agente de liberación del grupo hidroxilo en 2', para obtener el compuesto de fórmula (I) correspondiente en el que Z es un átomo de hidrógeno que se somete, si se desea a la acción de un agente de esterificación del grupo OH en 2' o a la acción de un ácido para formar la sal.

En un modo de realización preferido, el agente de halogenación es el bisfenilsulfonilimida de fórmula:



- 10 **EJEMPLO 1:** [3aS-(3aR\*,4S\*,7R\*,9S\*,10S\*,11S\*,13S\*,15S\*,15aS\*)] -4-etil-7-fluoro-3a,4,10,11,12,13,15,15a-octahidro-11-metoxi-3a,7,9,11,13,15-hexametil-10-[[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-.beta.-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-14,1-(nitriloetano)-2H-oxaciclotetradecino[4,3-d]oxazol-2,6,8(9H)-triona (referencia)

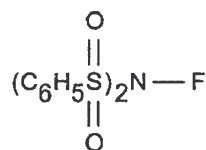
**Etapa A:** [3aS-(3aR\*,4S\*,7S\*,9S\*,10S\*,11S\*,13S\*,15S\*,15aS\*)] -4-etil-3a,4,10,11,12,13,15,15a-octahidro-11-metoxi-3a,7,9,11,13,15-hexametil-10-[[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-2-O-(trimetilsilil)-.beta.-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-14,1-(nitriloetano)-2H-oxaciclotetradecino[4,3-d]oxazol-2,6,8(7H,9H)-triona

- 15 Se agita durante 5 minutos, una mezcla de 0,9835 g de [3aS-(3aR\*,4S\*,7S\*,9S\*,10S\*,11S\*,13S\*,15S\*,15aS\*)] -4-etil-3a,4,10,11,12,13,15,15a-octahidro-11-metoxi-3a,7,9,11,13,15-hexametil-10-dcf[[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-.beta.-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-14,1-(nitriloetano)-2H-oxaciclo-tetradecino[4,3-d]oxazol-2,6,8(7H,9H)-triona (patente europea EP 0638585) y 9,8 cm<sup>3</sup> de THF. Se añaden 105 mg de imidazol y 0,327 cm<sup>3</sup> de hexametilsililamina[(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si]<sub>2</sub>NH. Se agitan durante 5 días durante los cuales se adicionan 2 x 0,2 eq de 3-pirazolamina y 2 x 0,2 eq de hexametilsililamina. Se llevan a sequedad, se vuelve a poner en cloruro de metileno y se añaden 30 cm<sup>3</sup> de una disolución de dihidrogenofosfato de sodio. Se agita durante 15 minutos, se decanta, se extrae la fase acuosa en cloruro de metileno. Se concentran las fases clorometilénicas, se seca, se filtra y se evapora. Se obtienen 1,2259 g del producto buscado.

- 25 **Etapa B:** [3aS-(3aR\*,4S\*,7S\*,9S\*,10S\*,11S\*,13S\*,15S\*,15aS\*)] -4-etil-7-fluoro-3a,4,10,11,12,13,15,15a-octahidro-11-metoxi-3a,7,9,11,13,15-hexametil-10-[[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-2-O-(trimetilsilil)-.beta.-D-xilohexopiranosil]oxi]-14,1-(nitriloetano)-2H-oxaciclotetradecino[4,3-d]oxazol-2,6,8(7H,9H)-triona



Se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$  una disolución que contiene 1,1003 g de producto de la etapa A y  $11\text{ cm}^3$  de THF. Se añaden 1,86  $\text{cm}^3$  de terbutilato de potasio en THF. Se agita durante 5 minutos y se añaden 0,588 g de



5 Se agita 10 minutos a  $-10^{\circ}\text{C}$  y se deja volver a la temperatura ambiente. Se agita a temperatura ambiente durante 1 h.30 Se filtra, se enjuaga el precipitado obtenido con acetato de etilo: Se concentra el líquido filtrado y se recoge en  $10\text{ cm}^3$  de acetato de etilo, 10 ml de agua y 5 ml de una disolución acuosa de amoníaco al 20%. Se agita 10 minutos, se decanta, se lava con agua. Se extrae con acetato de etilo, se juntan las fases orgánicas, se seca, se filtra y se evapora a sequedad. Se obtienen 1,1067 g del producto buscado.

10 **Etapa C:** [3aS-(3aR\*,4S\*,7R\*,9S\*,10S\*,11S\*,13S\*,15S\*,15aS\*)] -4-etil-7-fluoro-3a,4,10,11,12,13,15,15a-octahidro-11-metoxi-3a,7,9,11,13,15-hexametil-10-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-.beta.-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-14,1-(nitrietoano)-2H-oxacictotetradecino[4,3-d]oxazol-2,6,8(9H)-triona

15 Se añaden 1,13  $\text{cm}^3$  de una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF en una disolución que contiene 0,55 g de producto de la etapa B y 5,5  $\text{cm}^3$  de THF. Se agitan durante 4 h 30, se evapora el disolvente y se recoge el residuo en 5  $\text{cm}^3$  de acetato de etilo, 5 ml de agua y 2  $\text{cm}^3$  de una disolución de amoníaco al 20%. Se agita durante 15 minutos, se decanta. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se lava con agua, se vuelve a extraer la fase acuosa. Se reúnen las fases orgánicas, se seca, se filtra y se evapora a sequedad. Se obtienen 0,4134 g del producto buscado.

20 **EJEMPLO 2 :** (3aS,4R,7S,9R,10R,11R,13R,15R,15aR,18S)-4-etil-7-fluoro-3a,4,10,11,12,13,15,15a-octahidro-18-(hidroximetil)-11-metoxi-3a,7,9,11,13,15-hexametil-10-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-.beta.-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-14,1-(nitrietoano)-2H-oxacictotetradecino[4,3-d]oxazol-2,6,8(7H,9H)-triona

**Etapa A:** 11,12-didesoxi-3-de[(2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil-.alfa.-L-ribo-hexopiranosil)oxi]-2-fluoro-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil[[[(2R)-1-hidroxi-3-[(fenilmetil) amino]-2-propil]imino]-2'-acetoxi

25 Se introducen 6,7 g de producto de la preparación I en una disolución que contiene 8,33 g de (R)-2-amino-3-[(fenilmetil)amino]-1-propanol, 67  $\text{cm}^3$  de acetonitrilo y 6,7  $\text{cm}^3$  de agua. Se lleva la mezcla de reacción a  $55^{\circ}\text{C}$ , y se mantiene a esta temperatura durante 21 horas. Se vierte la mezcla de reacción sobre una mezcla de agua y acetato de etilo. Se decanta. Se extrae con acetato de etilo. Se seca, se filtra y se evapora. Se obtienen 10,7 g de producto.

**Etapa B:** 11,12-didesoxi-3-de[(2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil-.alfa.-L-ribo-hexopiranosil)oxi]-2-fluoro-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil[[[(2R)-1-hidroxi-3-[(fenilmetil) amino]-2-propil]imino]-eritromicina

30 Se añaden 107  $\text{cm}^3$  de metanol a 10,7 g del producto de la etapa precedente. Se agita durante 15 horas a temperatura ambiente, se evapora el metanol y se lleva a sequedad. Se obtienen 9,47 g del producto buscado bruto que se purifica por 2 cromatografías sucesivas eluyendo con la mezcla de cloruro de metileno/metanol/amoníaco (96-4-0,4) eluyendo después con la mezcla de acetato de etilo/ trietilamina. Se obtienen 2,66 g del producto buscado.

35 **Etapa C:** 11,12-didesoxi-3-de[(2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil-.alfa.-L-ribo-hexopiranosil)oxi]-2-fluoro-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-[[[(2R)-1-amino-3-hidroxi-2-propil] imino]]-eritromicina

40 Se mezclan 0,8 g del producto de la etapa precedente, 8  $\text{cm}^3$  de metanol, 315 mg de formiato de amonio y 800 mg de paladio sobre carbono. La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 4 horas y media bajo hidrógeno. Se deja que vuelva a temperatura ambiente, después se filtra. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida y se obtienen 660 mg de producto que se recoge en 20  $\text{cm}^3$  de acetato de etilo. Se vierte sobre una disolución de amoníaco al 20%. Se agita, se decanta y se extrae con acetato de etilo. Se seca y se filtra. Se obtienen 660 mg de producto.

**Etapa D :** (3aS,4R,7S,9R,10R,11R,13R,15R,15aR,18S)-4-etil-7-fluoro-3a,4,10,11,12,13,15,15a-octahidro-18-(hidroximetil)-11-metoxi-3a,7,9,11,13,15-hexametil-10-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-.beta.-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-14,1-(nitrietoano)-2H-oxacictotetradecino[4,3-d]oxazol-2,6,8(7H,9H)-triona

45 Se llevan para hacerlos hervir a reflujo 0,3795 g del producto de la etapa precedente, 4  $\text{cm}^3$  de etanol y 62  $\mu\text{l}$  de ácido acético. Se mantiene la mezcla de reacción con agitación a reflujo durante 6 días. Se deja volver a temperatura ambiente. Se concentra a presión reducida, se recoge en acetato de etilo y se vierte sobre una disolución de amoníaco al 20%. Se agita durante 15 minutos, se decanta, se extrae con acetato de etilo, se seca, se filtra, se enjuaga y se evapora. Se obtienen 0,304 g de producto que se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con la mezcla cloroformo/isopropanol/amoníaco (90-10-0,4). Se obtienen 88 mg de producto.

**Preparación 1: 2'-acetoxi 2 $\alpha$ -fluoro de 12-(oxicarbonilimidazol)-11-desoxi-10,11-dideshidro-3-de[2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil- $\alpha$ -L-ribohexopiranosil]oxi]6-O-metil-3-oxo-eritromicina**

Etapa A: 11-desoxi 10,11-dideshidro 3-de[(2,6-didesoxi 3-O-metil  $\alpha$ -L-ribohexopiranosil) oxil] 6-O-metil 3-oxoeritromicina.

- 5 Se agita durante 44 horas una mezcla de 8,722 g de 2'-acetato de 11-desoxi 10,11-dideshidro 3-de[(2,6-didesoxi 3-O-metil  $\alpha$ -L-ribohexopiranosil) oxil] 6-O-metil 3-oxoeritromicina (patente europea EP 596802) y 350 ml de metanol anhidro. Se evapora, se recoge en cloruro de metileno, se seca y se obtienen 8,794 g del producto buscado.

Etapa B: 2'-trimetilsililoxi de 11-desoxi 10,11-dideshidro 3-de[(2,6-didesoxi 3-O-metil  $\alpha$ -L-ribohexopiranosil) oxil] 6-O-metil 3-oxoeritromicina.

- 10 Se agita a temperatura ambiente durante 4 días una mezcla que contiene 3,08 g del producto de la etapa precedente, 340 mg de imidazol, 32 ml de THF anhidro y 1,06 ml de hexametil-disililazano. Se evapora a sequedad, se recoge en una mezcla de 60 ml de cloruro de metileno y 60 ml de una disolución acuosa de fosfato ácido de sodio 0,5 M. Se mantiene la mezcla bajo agitación durante 15 minutos, se decanta, se extrae con cloruro de metileno, se seca y se evapora a sequedad. Se obtienen 3,345 g del producto buscado.

- 15 Etapa C: 2'-trimetilsililoxi 2 $\alpha$ -fluoro de 11-desoxi 10,11-dideshidro 3-de[(2,6-didesoxi 3-O-metil  $\alpha$ -L-ribohexopiranosil) oxil] 6-O-metil 3-oxoeritromicina.

- 20 Se añaden a -12°C bajo atmósfera de argón 1,24 ml de una disolución de tercbutilato de potasio en THF 0,97 M en una disolución que contiene 668 mg de 2'-trimetilsililoxi de 11-desoxi 10,11-dideshidro 3-de[(2,6-didesoxi 3-O-metil  $\alpha$ -L-ribohexopiranosil) oxil] 6-O-metil 3-oxoeritromicina y 6,7 ml de THF anhidro. Se agita 5 minutos y se añaden 378 mg de N-fluorodibencenosulfonimida. Se agita 10 minutos a -12°C y se deja volver a la temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos. Se efectúan las operaciones de aislamiento y purificación y se obtienen 695 mg del producto buscado.

Etapa D: 2 $\alpha$ -fluoro de 11-desoxi 10,11-dideshidro 3-de[(2,6-didesoxi 3-C-metil 3-O-metil  $\alpha$ -L-ribohexopiranosil) oxil] 6-O-metil 3-oxoeritromicina.

- 25 Se agita durante 3 horas 30 minutos una mezcla de 5,476 g de producto de la etapa precedente, 50 ml de THF y 11,2 ml de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF. Se evapora el disolvente y se añaden 37 ml de acetato de etilo, 37 ml de agua y 7,5 ml de amoníaco al 20%. Se agita 10 minutos, se decanta, se extrae con acetato de etilo, se seca, se filtra y se concentra a sequedad el líquido filtrado. Se cromatografía el producto obtenido sobre sílice eluyendo con la mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH amoniacal 99-1, después 98-2, 97-3, 96-4, 95-5. Se obtienen 2,452 g del producto buscado.

Etapa E: 2'-acetoxi 2 $\alpha$ -fluoro de 11-desoxi 10,11-dideshidro 3-de[(2,6-didesoxi 3-C-metil 3-O-metil  $\alpha$ -L-ribohexopiranosil) oxil] 6-O-metil 3-oxoeritromicina.

- 35 Se mantienen bajo agitación durante 3 horas 1,02 g del producto de la etapa A, 10 ml de cloruro de metileno y 241  $\mu$ l de anhídrido acético. Se evapora y se añaden 10 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo. Se deja 1 hora a la temperatura ambiente con agitación, se decanta, se seca y se evapora. Se obtienen 1,01 g del producto buscado.

Etapa F: 2'-acetoxi 2 $\alpha$ -fluoro de 12-(oxicarbonilimidazol) 11-desoxi 10,11-dideshidro 3-de[(2,6-didesoxi 3-C-metil 3-O-metil  $\alpha$ -L-ribohexopiranosil) oxil] 6-O-metil 3-oxoeritromicina.

- 40 Se añaden a 0°C 0,388 g de carbonildiimidazol y 24  $\mu$ l de DBU en una disolución que contiene 1,01 g del producto de la etapa precedente y 10 ml de THF anhidro. Se mantiene la mezcla de reacción con agitación a 0°C durante 19 horas. Se evapora el THF y se añaden 10 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo. Se mantiene la mezcla de reacción con agitación durante 10 minutos, se extrae, se seca y se evapora. Se obtienen 0,902 g del producto buscado bruto que se cromatografía eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y trietilamina 96-4. Se obtienen 0,573 g del producto buscado.

- 45 **Ejemplo 3: (3aS,4R,7S,9R,10R,11R,13R,15R,15aR,18S)-4-etil-7-fluoro-3a,4,10,11,12,13,15,15a-octahidro-18-[[[(4-quinoleinil)carbonil]oxil]metil]-11-metoxi-3a,7,9,11,13,15-hexametil-10-[[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-.beta.-D-xilo-hexopiranosil]oxil]-14,1-(nitrioloetano)-2H-oxacicotetradecino[4,3-d]oxazol-2,6,8(7H,9H)-triona.**

Etapa A: (3aS,4R,7S,9R,10R,11R,13R,15R,15aR,18S)-4-etil-7-fluoro-3a,4,10,11,12,13,15,15a-octahidro-18-(hidroximetil)-11-metoxi-3a,7,9,11,13,15-hexametil-10-[[[2-O-acetil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-.beta.-D-xilo-hexopiranosil]oxil]-14,1-(nitrioloetano)-2H-oxacicotetradecino[4,3-d]oxazol-2,6,8(7H,9H)-triona.

- 50 Se agitan a la temperatura ambiente durante 20 horas 299 mg del producto del ejemplo 2, 3 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo y 46  $\mu$ l de anhídrido acético. Se vierte sobre una disolución saturada de amoníaco al 20%, se agita 20 minutos, se decanta y se extrae en acetato de etilo. Se seca, se filtra y se evapora. Se obtienen 0,3296 g del producto buscado.

Etapa B: (3aS,4R,7S,9R,10R,11R,13R,15R,15aR,18S)-4-etil-7-fluoro-3a,4,10,11,12,13,15,15a-octahidro-18-[[[(4-quinoleinil)carbonil]oxi]metil]-11-metoxi-3a,7,9,11,13,15-hexametil-10-[[2-O-acetil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-.beta.-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-14,1-(nitriloetano)-2H-oxaciclotetradecino[4,3-d]oxazol-2,6,8(7H,9H)-triona

5 Se lleva a reflujo durante 5 h 30 una mezcla de 180 mg del producto de la etapa A, 6 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, 137 µl de TEA, 0,142 g de cloruro de ácido y 33,2 mg de DMAP. Se vierte sobre una disolución acuosa de amoníaco al 10%. Se decanta. Se lava la fase orgánica con una disolución saturada de cloruro de sodio y agua. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se seca, se filtra y se evapora. Se obtienen 0,23 g del producto buscado que se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con la mezcla cloroformo, alcohol isopropílico, amoníaco 96-4-0,1 %.

10 Etapa C : (3aS,4R,7S,9R,10R,11R,13R,15R,15aR,18S)-4-etil-7-fluoro-3a,4,10,11,12,13,15,15a-octahidro-18-[[[(4-quinoleinil)carbonil]oxi]metil]-11-metoxi-3a,7,9,11,13,15-hexametil-10-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-.beta.-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-14,1-(nitriloetano)-2H-oxaciclotetradecino[4,3-d]oxazol-2,6,8(7H,9H)-triona.

15 Se agita durante 24 horas una mezcla de 0,135 g de producto de la etapa precedente y 2 cm<sup>3</sup> de metanol. Se evapora a sequedad. Se recoge con acetato de etilo, se añaden 20 cm<sup>3</sup> de amoníaco al 10%. Se agita durante 10 minutos. Se decanta, se extrae con acetato de etilo, se seca, se filtra y se evapora. Se recoge en éter, se filtra y se seca. Se obtiene así el producto buscado  $r_f = 0,40$  CHCl<sub>3</sub>, MeOH, NH<sub>4</sub> OH = 96-4-0,4 espectro de masas MH<sup>+</sup> = 683<sup>+</sup>

### **EJEMPLO DE COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA**

Se han preparado comprimidos que comprenden:

Producto del ejemplo 1	150 mg
Excipiente c.s.p.	1 g

Composición del excipiente: almidón, talco, estearato de magnesio

### 20 **ESTUDIO FARMACOLÓGICO DE LOS PRODUCTOS DE LA INVENCIÓN**

Método de diluciones en medio líquido

25 Se ha preparado una serie de tubos en los que se ha repartido una misma cantidad de medio nutritivo estéril. Se han distribuido en cada tubo cantidades crecientes del producto que se va a estudiar, luego cada tubo se siembra con una cepa bacteriana. Después de incubación de veinticuatro horas en estufa a 37 °C, la inhibición del crecimiento se aprecia por transluminación lo que permite determinar las concentraciones mínimas inhibitoras (C.M.I.) expresadas en microgramos/cm<sup>3</sup>.

Se han obtenido los siguientes resultados: (lectura después de 24 horas)

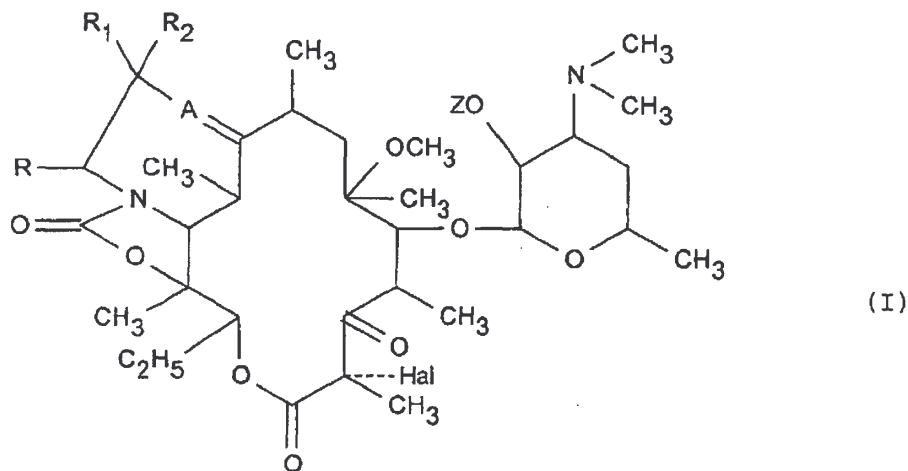
## ES 2 362 709 T3

Cepas bacterianas GRAM <sup>+</sup>	Ejemplo 1	Ejemplo 3
S. aureus 011UC4	0,150	0,040
S. aureus 011UC4 + suero al 50%	0,040	0,040
S. aureus 011G025i	0,600	0,040
S. epidermidis 012G011i	0,300	0,150
S. piogenes 02A1UC1	0,040	≤ 0,02
S. agalactiae 02B1HT1	≤ 0,02	0,02
S. faecalis 02D2UC1	0,040	0,02
S. faecium 02D3HT1	≤ 0,02	0,02
Streptococcus gr. G 02G0GR5	0,040	0,02
S. mitis 02MitCBI	0,040	0,02
S. agalactiae 02B1SJ1c	1,200	0,02
S. pneumoniae 032UC1	0,080	0,02
S. pneumoniae 030GR20	≤ 0,02	0,02

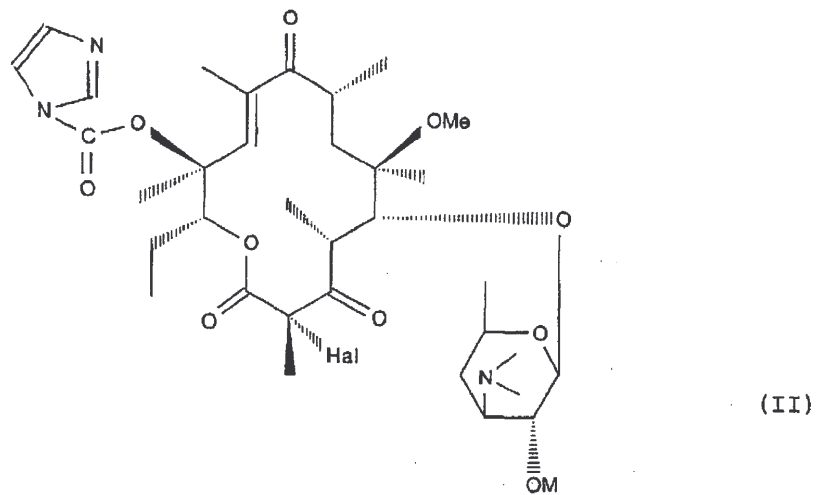
Además, el producto de los ejemplos 1 ha demostrado una actividad interesante sobre las cepas bacterianas gram<sup>+</sup> siguientes: Haemophilus Influenzae 351HT3, 351CB12 y 351CA1.

## REIVINDICACIONES

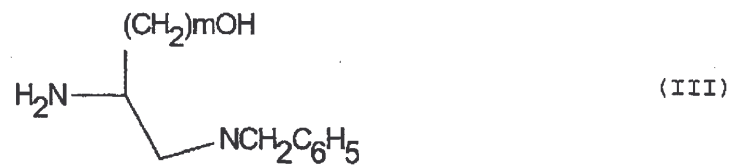
1, Los compuestos de fórmula (I) :



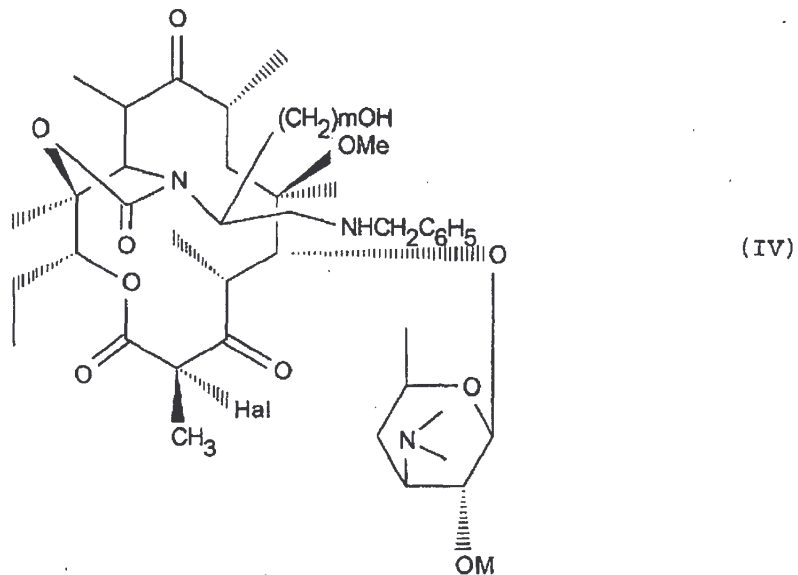
- 5 en los que A representa un átomo de nitrógeno o un grupo N->O, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, que contiene hasta 18 átomos de carbono, R representa un radical (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OB en el que m representa un número entero comprendido entre 1 y 8 y B representa un átomo de hidrógeno o un radical COAr o un radical (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, representando n un número entero comprendido entre 1 y 8 y representando Ar un radical arilo o heteroarilo mono o policíclico y Z representa un átomo de hidrógeno o el resto de un radical acilo que comprende hasta 18 átomos de carbono, así como sus sales de adición con los ácidos.
- 10 2. Los compuestos de fórmula (I) definidos en la reivindicación 1 en los que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan un átomo de hidrógeno.
3. Los compuestos de fórmula (I) definidos en la reivindicación 1 ó 2, en los que A representa un átomo de nitrógeno.
- 15 4. Los compuestos de fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que Hal representa un átomo de flúor.
5. Los compuestos de fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que R representa un radical CH<sub>2</sub>OH.
6. Los compuestos de fórmula (I) definidos en la reivindicación 1 cuyos nombres son los siguientes:
- 20 (3aS,4R,7S,9R,10R,11R,13R,15R,15aR,18S)-4-etil-7-fluoro-3a,4,10,11,12,13,15,15a-octahidro-18-(hidroximetil)-11-metoxi-3a,7,9,11,13,15-hexametil-10-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-.beta.-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-14,1-(nitriloetano)-2H-oxacicotetradecino[4,3-d]oxazol-2,6,8(7H,9H)-triona, y  
 (3aS,4R,7S,9R,10R,11R,13R,15R,15aR,18S)-4-etil-7-fluoro-3a,4,10,11,12,13,15,15a-octahidro-18-[[[(4-quinoleinil)carbonil]oxi]metil]-11-metoxi-3a,7,9,11,13,15-hexametil-10-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-.beta.-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-14,1-(nitriloetano)-2H-oxacicotetradecino[4,3-d]oxazol-2,6,8(7H,9H)-triona.
- 25 7. Compuesto de fórmula (I) definido en la reivindicación 1, caracterizado por que se trata la (3aS,4R,7S,9R,10R,11R,13R,15R,15aR,18S)-4-etil-7-fluoro-3a,4,10,11,12,13,15,15a-octahidro-18-(hidroximetil)-11-metoxi-3a,7,9,11,13,15-hexametil-10-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-.beta.-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-14,1-(nitriloetano)-2H-oxacicotetradecino[4,3-d]oxazol-2,6,8(7H,9H)-triona.
- 30 8. Como medicamentos, los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.
9. Como medicamentos, los compuestos de fórmula (I) definidos en la reivindicación 6 ó 7, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.
10. Las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos un medicamento definido en la reivindicación 8 ó 9.
- 35 11. Procedimiento de preparación de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que se somete un compuesto de fórmula (II):



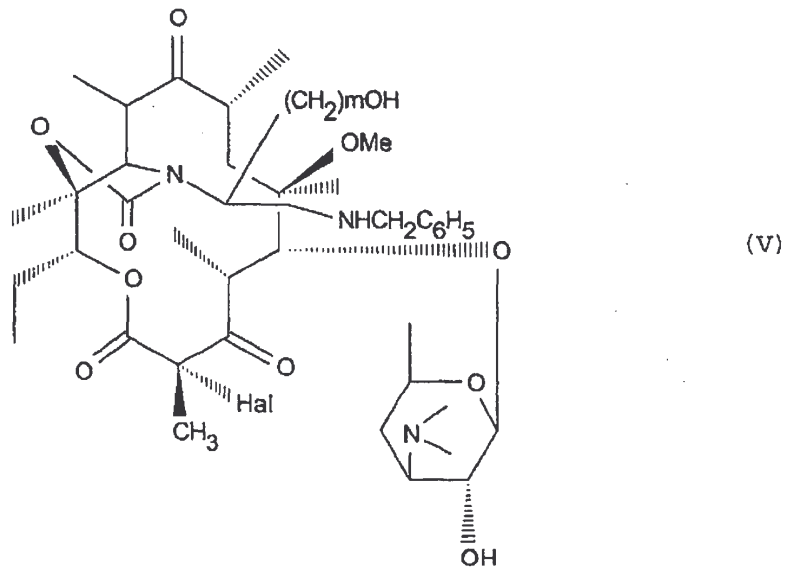
en la que Hal representa un átomo de halógeno, OM representa un grupo hidroxilo bloqueado, a la acción de un compuesto de fórmula (III):



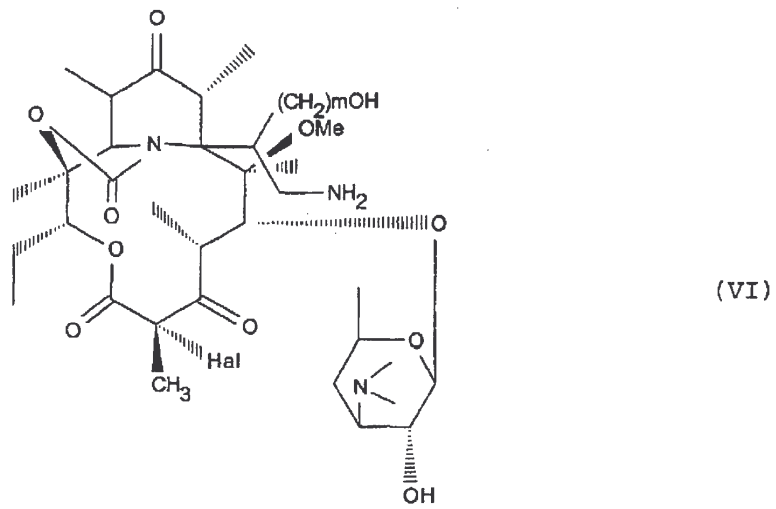
5 en la que m representa un número entero comprendido entre 1 y 8, para obtener el compuesto de fórmula (IV):



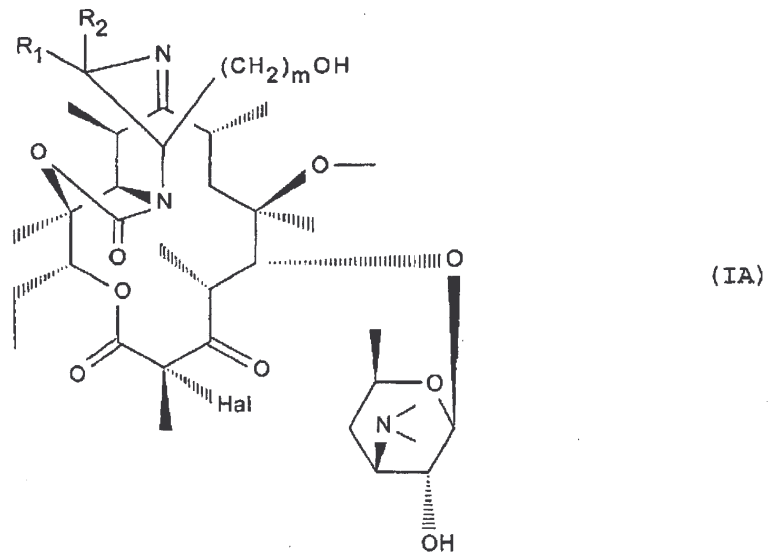
después se libera el hidroxilo en 2' para obtener el compuesto de fórmula (V):



que se somete a la acción de un agente de debencilación para obtener el compuesto de fórmula (VI).



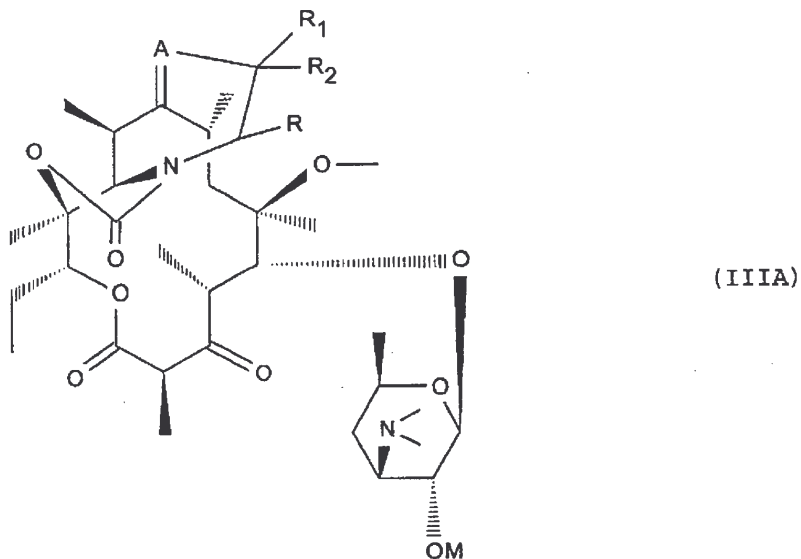
que se somete a la acción de un agente de ciclación para obtener el compuesto de fórmula (IA):



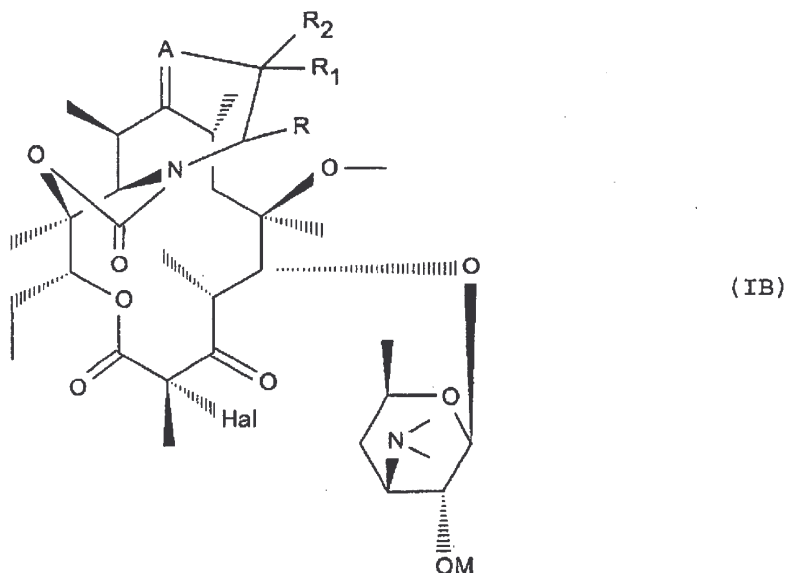
en el que R representa un radical  $(CH_2)_mOH$ , que se somete a la acción de un agente de alquilación o de acilación del grupo  $(CH_2)_mOH$  compuesto de fórmula (IB) correspondiente en el que B representa un grupo  $COAr$  o  $(CH_2)_nAr$ , después, si se desea se esterifica el grupo OH en 2' y/o se somete a la acción de un ácido para obtener una sal del compuesto de fórmula (I) obtenido.

5 12. Como productos químicos nuevos, los compuestos de fórmulas (IV), (V) y (VI) definidos en la reivindicación 11.

13. Variante del procedimiento según la reivindicación 11, caracterizada por que se somete un compuesto de fórmula (IIIA):



10 en la que A, R,  $R_1$  y  $R_2$  conservan su significado precedente y OM representa un grupo hidroxilo bloqueado, a la acción de un agente de halogenación para obtener el compuesto de fórmula (IB):



15 que se somete si se desea, a la acción de un agente de liberación del grupo hidroxilo en 2', para obtener el compuesto de fórmula (I) correspondiente en el que Z es un átomo de hidrógeno que se somete, si se desea a la acción de un agente de esterificación del grupo OH en 2' o a la acción de un ácido para formar la sal.