

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 156**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **99401706 .9**
96 Fecha de presentación: **08.07.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **0974598**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.01.2000**

54 Título: **NUEVOS DERIVADOS DE ERITROMICINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN COMO MEDICAMENTOS.**

30 Prioridad:
09.07.1998 FR 9808795
26.04.1999 FR 9905245

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.01.2012

73 Titular/es:
AVENTIS PHARMA S.A.
20, AVENUE RAYMOND ARON
92160 ANTONY, FR

72 Inventor/es:
Denis, Alexis y
Gigliotti, Giuseppe

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 372 156 T3

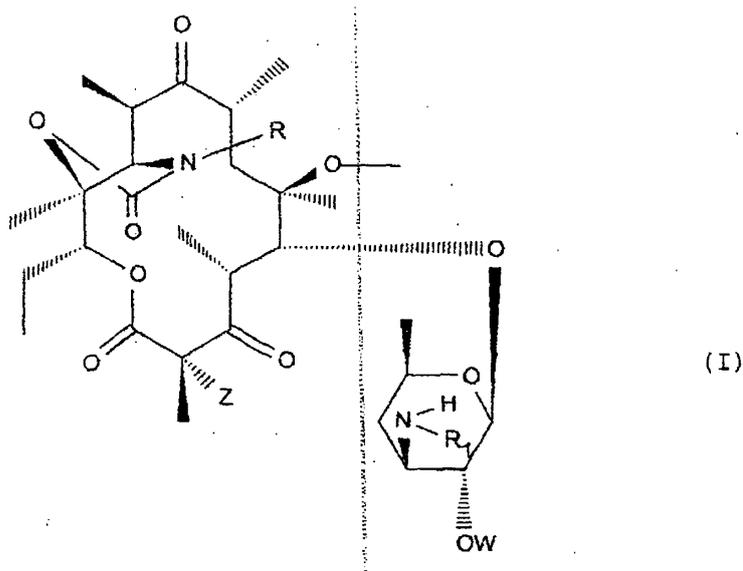
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 de eritromicina, su procedimiento de preparación y su aplicación como medicamentos

La presente invención se refiere a nuevos derivados de eritromicina, a su procedimiento de preparación y a su aplicación como medicamentos. La solicitud FR 2 745 290 divulga derivados de eritromicina hidroxilados en posición 3 y en los que el átomo de nitrógeno no está al menos parcialmente desmetilado.

La invención tiene por objeto los compuestos de fórmula (I)



en la que R representa un radical



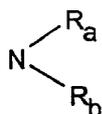
10 en el que m representa el número 0 ó 1, n representa el número 0 ó 1, X representa un radical $(NH)_a$, CH_2 o SO_2 con a representado el número 0 ó 1, Y representa un radical $(CH_2)_b - (CH=CH)_c - (CH_2)_d$ con $c = 0$ ó 1, $b + c + d \leq 8$, Z representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, Ar representa un radical arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos, R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, W representa un átomo de hidrógeno o un radical acilo, así como sus sales de adición con los ácidos.

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

El radical arilo puede ser un radical fenilo o naftilo.

20 El radical heterocíclico sustituido o no puede ser el radical tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, por ejemplo el radical 4-(3-piridinil) 1H-imidazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo o isopirazolilo, un radical piridilo, pirimidilo, piridazinilo o pirazinilo, o también un radical indolilo, benzofuranilo, benzotiazilo o quinoleinilo.

25 Estos radicales arilos pueden constar de uno o varios grupos elegidos del grupo constituido por los radicales hidroxilo, átomos de halógeno, radicales NO_2 , radicales $C=N$, radicales alquilo, alquenilo o alquinilo, O-alquilo, O-alquenilo o O-alquinilo, S-alquilo, S-alquenilo o S-alquinilo y N-alquilo, N-alquenilo o N-alquinilo, que comprende hasta 12 átomos de carbono opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos de halógeno, siendo el radical

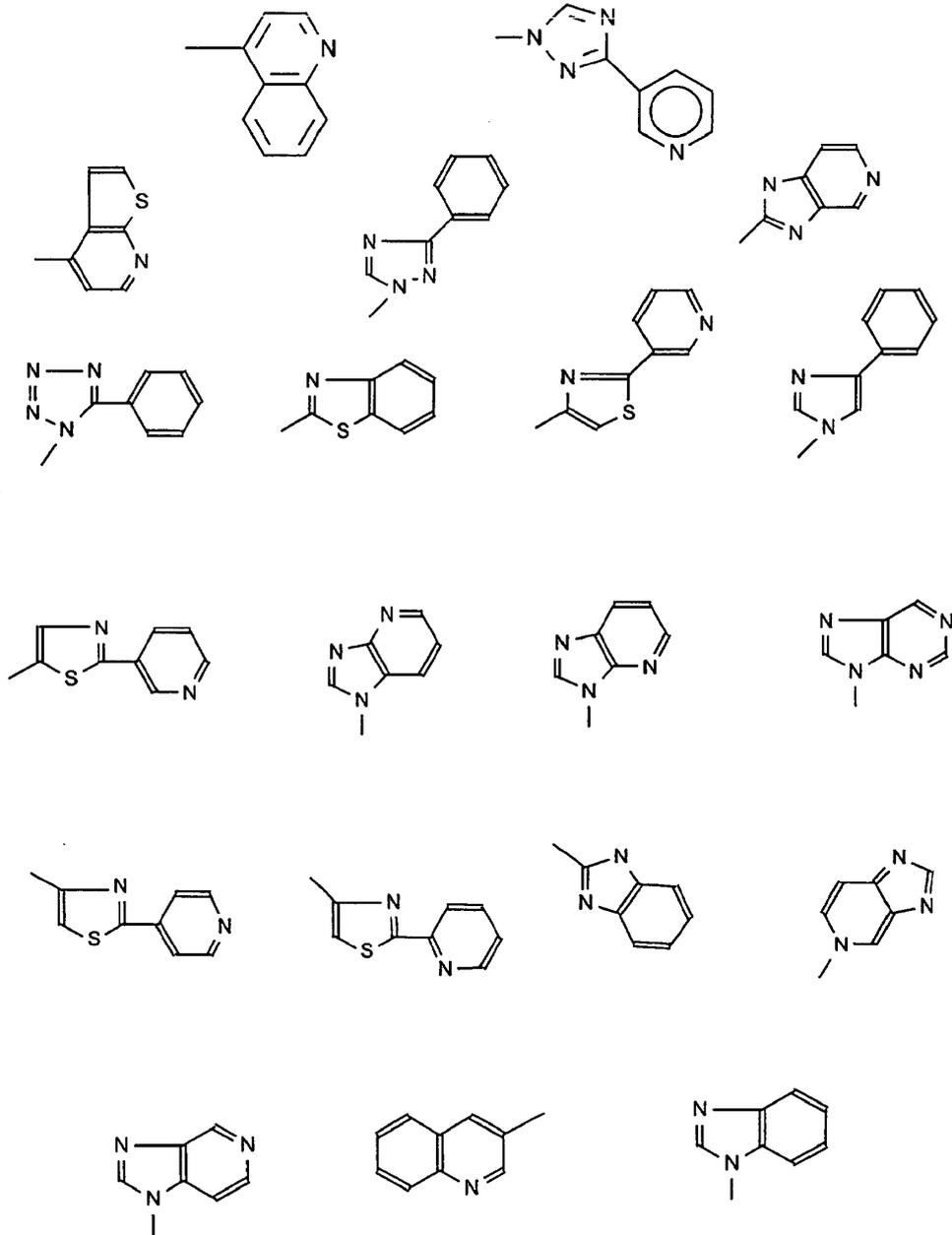


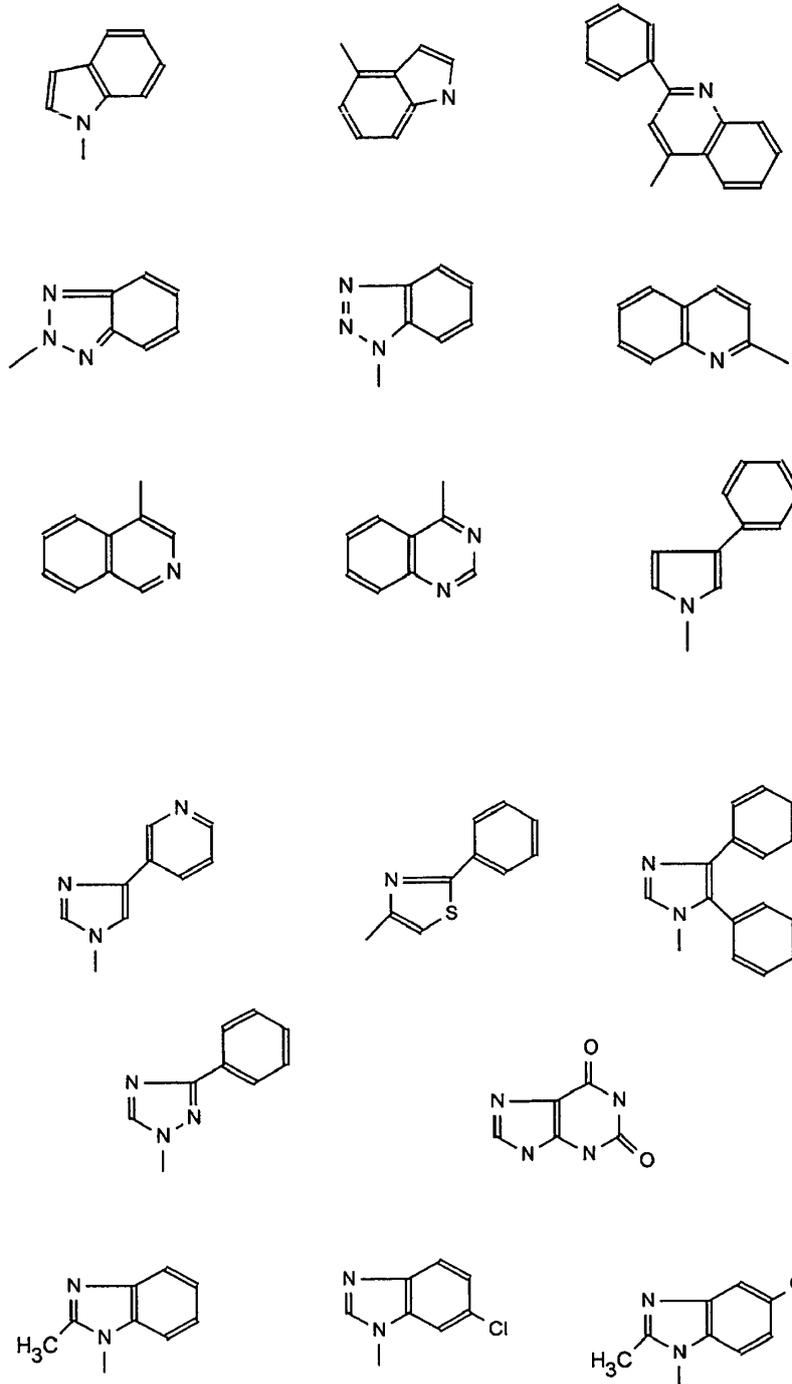
R_a y R_b idénticos o diferentes y representando un átomo de hidrógeno o un radical alquilo



que comprende hasta 12 átomos de carbono, representando el radical $-C-R_3$, R_3 un radical alquilo que comprende hasta 12 átomos de carbono, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, los radicales arilo, O-arilo o S-arilo carboxílicos o arilo, O-arilo o S-arilo heterocíclicos de 5 o 6 eslabones conteniendo uno o varios heteroátomos, opcionalmente sustituidos con uno o varios de los sustituyentes mencionados a continuación.

5 Como heterociclo preferido, se puede citar, entre otros





5

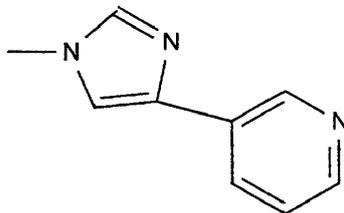
y los radicales heterocíclico contemplados en las solicitudes de patentes europeas 487411, 596802, 676409 y 680967. Estos radicales heterocíclicos preferidos pueden estar sustituidos con uno o varios grupos funcionales.

Halógeno representa de preferencia un átomo de flúor, de cloro o de bromo.

- 10 La invención tiene particularmente por objeto los compuestos de fórmula (I) en los que Z representa un átomo de hidrógeno, aquellos en los que W representa un átomo de hidrógeno, aquellos en los que R₁ representa un radical metilo, aquellos en los que X representa un radical CH₂.

La invención tiene más especialmente por objeto los compuestos en los que R representa un radical $(\text{CH}_2)_3 \text{Ar}$, $(\text{CH}_2)_4 \text{Ar}$ o $(\text{CH}_2)_5 \text{Ar}$, conservando Ar su significado precedente.

La invención tiene muy especialmente por objeto los compuestos de fórmula (I) en los que Ar representa un radical :



- 5 La invención tiene muy particularmente por objeto los compuestos de fórmula (I) cuyo preparación detallada se da a continuación en la parte experimental.

Los productos de fórmula general (I) poseen una actividad antibiótica muy buena sobre las bacterias gram⁺ tales como estafilococos, estreptococos, pneumococos. 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.

- 10 Los productos de la presente invención son activos igualmente contra las infecciones debidas a gérmenes como Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Rickettsias, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia, Legionella, Ureaplasma, Toxoplasma o a gérmenes del género Mycobacterium.

- 15 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.

La invención tiene más particularmente por objeto, como medicamentos, y especialmente de medicamentos antibióticos, el producto del ejemplo 1 y el producto del ejemplo 2 así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención tiene igualmente como objetivo las composiciones farmacéuticas que comprenden como principio activo al menos uno de los medicamentos antibióticos definidos anteriormente.

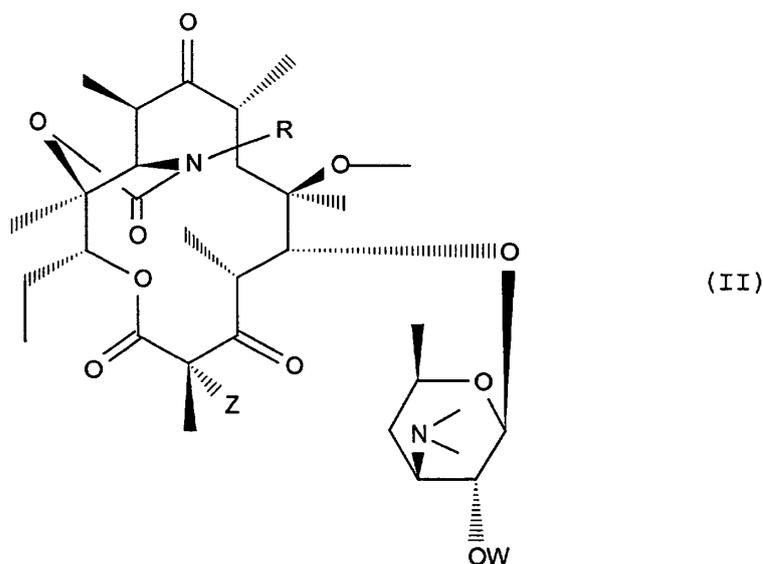
- 25 Estas composiciones se pueden administrar por vía bucal, rectal, parenteral o por vía local en aplicación tópica sobre la piel y las mucosas, pero la vía de administración preferida es la vía bucal.

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.

- 30 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 comprender, por ejemplo, entre 50 mg y 1000 mg por día por vía oral, por ejemplo de 300 a 900 mg en el adulto para el producto del ejemplo 1.

- 35 La invención tiene también como objeto un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) caracterizado por que se somete el compuesto de fórmula (II),



en la que R, Z y W conservan su significado anterior a la acción de un agente de desmetilación para obtener una mezcla de compuestos de fórmula (I) desmetilados y didesmetilados correspondientes, que se separa para obtener el compuesto de fórmula I buscado.

- 5 Los compuestos desmetilados y didesmetilados se separan según los procedimientos clásicos, por ejemplo por cromatografía. Los compuestos de fórmula (II) utilizados como productos de partida se describen especialmente en las patentes europeas 0487411, 596802, 606024, 614905 y 680967.

Como agente de desmetilación se puede utilizar azodicarboxilato de dietilo; o también iodo en presencia de acetato de sodio.

- 10 **EJEMPLO 1: N-demetil-11,12-dideoxi-3-de[(2,6-dideoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribohexopiranosil)-oxi]-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonilpiridinil[4-[4-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il]butil]imino]]-eritromicina.**

Se introducen 10 g de 11,12-dideoxi-3-de((2,6-dideoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribohexopiranosil)oxi)-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil((4-(4-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il)butil)imino))-eritromicina en 150 cm³ de acetona. Se agota la mezcla de reacción hasta la disolución y se introducen 3,83 cm³ de azodicarboxilato de dietilo. Se mantiene con agitación durante 3 horas, se lleva a sequedad y se obtiene 14,48 g de producto que se cromatografía sobre sílice eluyendo con la mezcla cloruro de metileno/metanol/ amoniaco (90-10-1). Se obtienen 3,16 g del producto bruto buscado. Después de la recristalización en heptano, se obtiene el producto buscado.

- 15

HPLC título 86%

Microanálisis	C:62,3%	teoría 63,22%
	H : 8,1%	teoría 7,96%
	N : 8,8%	teoría 8,78%

- 20 **EJEMPLO 2: N-demetil-11,12-dideoxi-3-de((2,6-dideoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribohexopiranosil)oxi)-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil(2-(3-(4-quinoleinil)propil)hidrazono))-eritromicina**

Operando como anteriormente a partir de 11,12-dideoxi-3-de((2,6-dideoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribohexopiranosil)oxi)-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil(2-(3-(4-quinoleinil)propil)hidrazono))-eritromicina, se ha obtenido el producto buscado

- 25 **EJEMPLO 3: N-demetil-11,12-dideoxi-3-de((2,6-dideoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribohexopiranosil)oxi)-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil((4-fenilbutil)imino))-eritromicina.**

Operando como en el ejemplo 1 a partir de 11,12-dideoxi-3-de((2,6-dideoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribohexopiranosil)oxi)-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil((4-fenilbutil)imino))-eritromicina, se ha obtenido el producto buscado.

rf = 0,14 (éter isopropílico-metanol-trietilamina 80-10-10).

EJEMPLO 4: N-didemetil-11,12-dideoxi-3-de[(2,6-dideoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribohexopiranosil)-oxi]-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonilpiridinil[4-[4-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il]butil]imino]]-eritromicina.

5 Se añaden a 20 ~ 25°C, 7,7 cm³ de dietilazodicarboxilato en una disolución que comprende 20 g de 11,12-dideoxi-3-de((2,6-dideoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribohexopiranosil)oxi)-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-((4-(4-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il)butil)-imino))-eritromicina en 300 cm³ de acetona. Se agita 4 horas a 20 ≈ 25°C. Se lleva a sequedad. Se obtiene 28,70 g de producto que se cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de cloruro de metileno-metanol-amoniaco 90-10-01. Se recoge la primera fracción que se lleva a sequedad y se obtiene 14 g de producto que se introduce en una mezcla de 140 cm³ de metanol y 70 cm³ de una disolución de ácido clorhídrico 2N.

10 Se agita durante 24 horas. Se lleva el pH a 7 por adición de amoniaco al 20%. Se extrae con cloruro de metileno. Se reextrae la fase acuosa con cloruro de metileno. Se secan las fases orgánicas con sulfato de sodio. Se filtra, se lleva a sequedad el filtrado. Se obtienen 14,4 g del producto que se cromatografía sobre sílice. Se eluye con una mezcla de cloruro de metileno-metanol-amoniaco 90-10-01. Se recoge el producto esperado bruto, se lleva a sequedad por destilación a presión reducida. Se obtienen 5,4 g del producto buscado bruto que se tritura en heptano. Se agita una hora a 20 ≈ 25°C el producto obtenido, se lava, se filtra con succión y se seca. Se obtienen 4,5 g del producto buscado.

Análisis C 41 H 61 N 5 O 10

	Calculado	Encontrado
C	62,82	62,5
H	7,84	7,9
N	8,93	8,9

EJEMPLO DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

20 Se han preparado composiciones que comprenden:

Producto del ejemplo 1	300 mg
Excipiente c.s.p.	1 g

Composición del excipiente: almidón, talco,

estearato de magnesio

ESTUDIO FARMACOLÓGICO DE LOS PRODUCTOS DE LA INVENCION

A - 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.

30 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/cm³.

Los resultados siguientes se han obtenido con el producto del ejemplo 1 y del ejemplo 2 (lectura después de 24 horas)

			Ej.1	Ej.2
S.aureus	011UC4	ery S	0.300	0.080

ES 2 372 156 T3

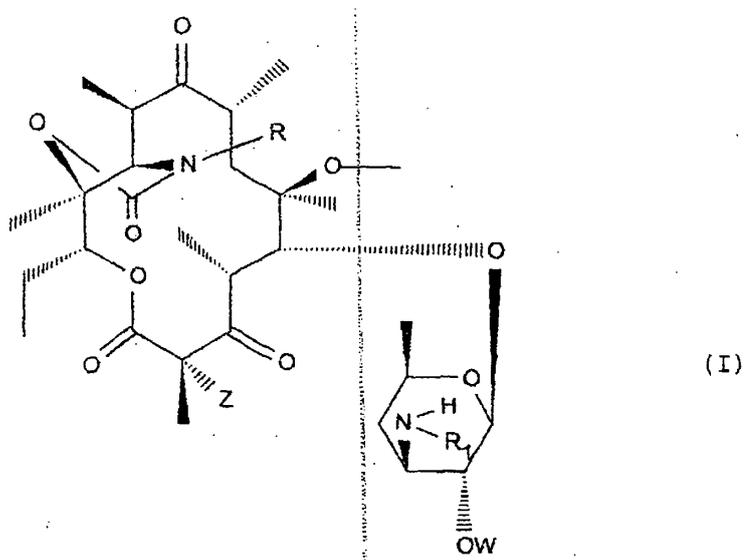
			Ej.1	Ej.2
S.aureus	011UC4 + suero 50%	ery S	0.040	0.150
S.aureus	o11B18c	oxa S ery R		
S.aureus	011GR12c	oxa S ery R		
S.aureus	011GO25i	oxa S ery R	5.000	0.600
S. epidermidis	012GO11i	oxa S ery R	0.150	0.300
S.aureus	011CB20c	oxa R ery R		
S. epidermidis	012GO40c	oxa R ery R		
S. pyogenes	02A1UC1	ery S	0.800	0.040
S. agalactiae	02B1HT1	ery S	<=0,02	0,020
E. faecalis	02D2UC1	ery S	0.080	0.040
E. faecium	02D3HT1	ery S	0.080	0.040
Streptococcus gr.G	02GOCR5	ery S	0.080	0.040
S. mitis	02MitCB1	ery S	0.080	<=0,01
S. pyogenes	02A1SJc	ery R		
S. agalactiae	02B1SJ1c	ery R	0.600	0.150
E. faecalis	02D2DU15c	ery R	>40	>20
Streptococcus gr.G	02GOgr4c	ery R		
S. sanguis	02SgGr10i	ery R	0.150	0.150
S. mitis	02MitGR16i	ery R	0.080	0.080
S. pneumoniae	032UC1	ery S	<=0,02	<=0,01
S. pneumoniae	030GR20	ery S	<=0,02	<=0,01
S. pneumoniae	030SJ5i	ery R	0.080	0.080
S. pneumoniae	030CR18c	ery R	10.000	2.500
S. pneumoniae	030PW23c	ery R	0.150	0.080
S. pneumoniae	030RO1i	ery R	0.150	0.300

ES 2 372 156 T3

			Ej.1	Ej.2
S. pneumoniae	030SJ1c	ery R	0.080	0.150

REIVINDICACIONES

1. Los compuestos de fórmula (I):



en la que R representa un radical

5 $(CH_2)_m O_n (X) Y Ar$

en el que m representa el número 0 ó 1,

n representa el número 0 ó 1,

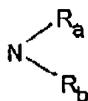
X representa un radical $(NH)_a$, CH_2 o SO_2 con a representando el número 0 ó 1,

Y representa un radical $(CX_2)_b - (CH=CH)_c - (CH_2)_d$ con $c = 0$ ó 1, $b + c + d \leq 8$,

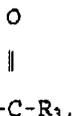
10 z representa un átomo de hidrógeno o de halógeno,

Ar representa un radical arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, uno o varios grupos elegidos del grupo constituido por radicales hidroxilo, átomos de halógeno, radicales NO_2 , radicales $C \equiv N$, radicales alquilo, alquenilo o alquinilo, O-alquilo, O-alquenilo o O-alquinilo, S-alquilo, S-alquenilo o S-alquinilo y N-alquilo, N-alquenilo o N-alquinilo, que comprende hasta 12 átomos de carbono opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos de halógeno, el radical

15



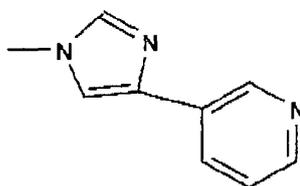
Ra y Rb, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene hasta 12 átomos de carbono;



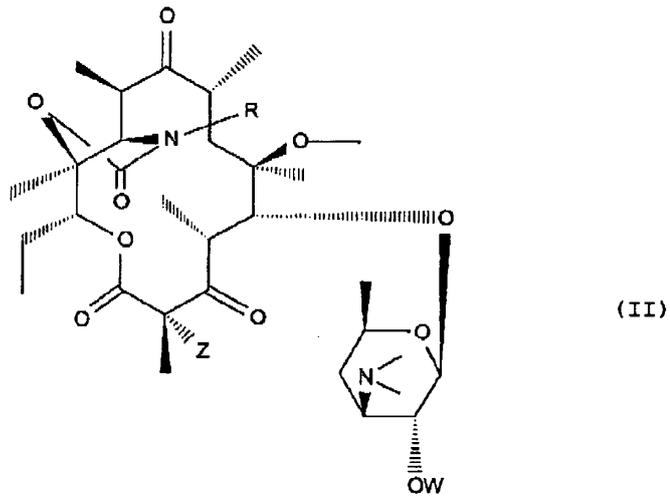
20 Representando R_3 un radical alquilo que comprende hasta 12 átomos de carbono, o un radical arilo o heteroarilo

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, W representa un átomo de hidrógeno o un radical acilo, así como sus sales de adición con los ácidos

2. Los compuestos de fórmula (I) definidos en la reivindicación 1, en los que Z representa un átomo de hidrógeno.
3. Los compuestos de fórmula (I) definidos en la reivindicación 1 ó 2, en los que W representa un átomo de hidrógeno.
- 5 4. Los compuestos de fórmula I definidos en la reivindicación 1, 2 ó 3 en los que R₁ representa un radical metilo.
5. Los compuestos de fórmula (I) definidos en la reivindicación 1, 2 3 ó 4 en los que X representa un radical CH₂.
- 10 6. Los compuestos de fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en los que R representa un radical (CH₂)₃ Ar, (CH₂)₄Ar o (CH₂)₅ Ar, conservando Ar su significado indicado en la reivindicación 1.
7. Los compuestos de fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que Ar representa un radical



- 15 8. Los compuestos de fórmula (I) definidos en la reivindicación 1 cuyos nombres son los siguientes:
- N-demetil-11,12-dideoxi-3-de[(2,6-dideoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribo-hexopiranosil)-oxi]-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonilpiridinil[4-[4-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il]butil]imino]]-eritromicina.
 - N-demetil-11,12-dideoxi-3-de((2,6-dideoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribohexopiranosil)oxi)-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil(2-(3-(4-quinoleinil)-propil)-hidrazono))-eritromicina
- 20 - N-didemetil-11,12-dideoxi-3-de[(2,6-dideoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribohexopiranosil)-oxi]-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonilpiridinil[4-[4-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il]butil]imino]]-eritromicina.
9. Como medicamentos, los compuestos de fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 25 10. Como medicamentos, los compuestos de la reivindicación 8 así como sus sales farmacéuticamente aceptables.
11. Las composiciones farmacéuticas que comprende como principio activo al menos un medicamento según la reivindicación 9 ó 10.
12. Un procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (I), caracterizado porque se somete el compuesto de la fórmula (II),



en la que R, Z y W conservan su significado indicado en la reivindicación 1, a la acción de un agente de desmetilación para obtener una mezcla de compuestos desmetilados y didesmetilados de fórmula (I) correspondientes, que se separa para obtener el compuesto de fórmula I buscado.