

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 708**

51 Int. Cl.:

C07C 235/70 (2006.01)
C07C 235/32 (2006.01)
C07D 209/02 (2006.01)
C07D 265/30 (2006.01)
C07D 333/50 (2006.01)
C07D 419/00 (2006.01)
A61K 31/65 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.01.2003 E 10183340 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 2322501**

54 Título: **Compuestos de 4-desdimetilamino tetraciclina**

30 Prioridad:

08.01.2002 US 346929 P
08.01.2002 US 346930 P
08.01.2002 US 346956 P
08.01.2002 US 347065 P
21.03.2002 US 367049 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.11.2015

73 Titular/es:

PARATEK PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
75 Kneeland Street
Boston, MA 02111, US

72 Inventor/es:

NELSON, MARK L. y
OHEMENG, KWASI

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 551 708 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

Compuestos de 4-desdimetilamino tetraciclina

Antecedentes de la invención

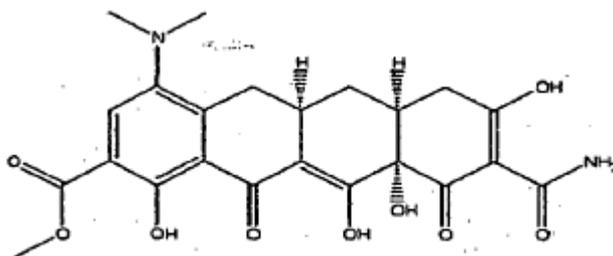
5 El desarrollo de antibióticos de tetraciclina es el resultado directo de una detección sistemática de muestras de suelo recolectadas de muchas partes del mundo para evidencia de microorganismos capaces de producir composiciones bactericidas y/o bacterioestáticas. Los primeros de estos Compuestos novedosos se introdujeron en 1948 bajo el nombre clortetraciclina. Dos años después, estuvo disponible la oxitetraciclina. La aclaración de la estructura química de estos compuestos confirma su similitud y proporciona la base analítica para la producción de un tercer elemento de este grupo en 1952, la tetraciclina. Una nueva familia de compuestos de tetraciclina, sin el grupo metilo unido al anillo presente en las tetraciclinas más tempranas, se preparó en el año 1957 y estuvo públicamente disponible en 1967; y la minociclina estuvo en uso en 1972.

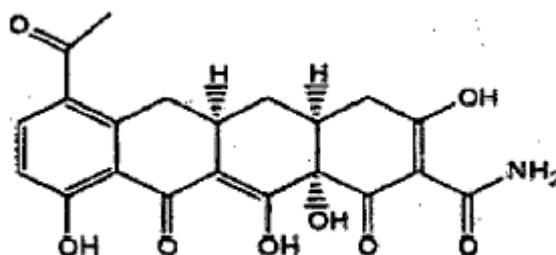
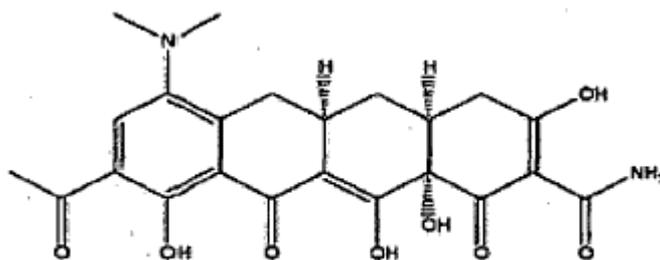
15 Recientemente, los esfuerzos de investigación se han enfocado en desarrollar nuevas composiciones antibióticas de tetraciclina efectivas bajo diferentes condiciones terapéuticas y rutas de administración. También se han investigado los nuevos análogos de tetraciclina que pueden probar que son iguales o más efectivos que los compuestos de tetraciclina introducidos originalmente. Ejemplos incluyen las Patentes Estadounidenses Nos. 2,980,584; 2,990,331; 3,062,717; 3,165,531; 3,454,697; 3,557,280; 3,674,859; 3,957,980; 4,018,889; 4,024,272; y 4,126,680. Estas patentes son representativas del rango de composiciones de análogos de tetraciclina y tetraciclina farmacéuticamente activa.

20 Históricamente, poco después de su desarrollo e introducción inicial, se encuentra que las tetraciclinas son altamente efectivas farmacológicamente contra rickettsiae; una serie de bacterias gram-positivas y gram-negativas; y los agentes responsables de linfogranuloma venéreo, conjuntivitis de inclusión, y psittacosis. Por lo tanto, las tetraciclinas se han vuelto conocidas como antibióticos de "amplio espectro". Con el establecimiento posterior de su actividad antimicrobiana in vitro, efectividad en infecciones experimentales, y propiedades farmacológicas, las tetraciclinas como una clase se han utilizado rápida ampliamente para propósitos terapéuticos. Sin embargo, este uso generalizado de las tetraciclinas para enfermedades mayor y menor y enfermedades conduce directamente a la aparición de la resistencia a estos antibióticos incluso entre especies bacterianas altamente susceptibles comensales y patogénicas (por ejemplo, neumococo y Salmonella). El surgimiento de organismos resistentes a tetraciclina ha resultado en una disminución general en el uso de tetraciclinas y composiciones de análogos de tetraciclina como el antibiótico de elección. El documento WO 00/28983 A1 describe compuestos 4-desdimetilaminotetraciclina químicamente modificados que pueden ser sustituidos en las posiciones 7, 8, y/o 9 y métodos para preparar los compuestos de 4-desdimetilamino tetraciclina. Otros compuestos de tetraciclina descritos son los derivados de 4-desdimetilaminotetraciclina con un grupo oxima, grupo NH-alquilo, o N-NH-alquilo en la posición C4. En Alos se describe un método de tratamiento de un mamífero que padece afecciones o enfermedades al administrar al mamífero una cantidad efectiva de los compuestos de 4-desdimetilamino tetraciclina modificados químicamente.

Resumen de la invención

La invención pertenece, por lo menos en parte, a un compuesto de tetraciclina sustituido seleccionado del grupo que consiste de:





y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 La invención también pertenece a dichos compuestos para uso en un método para tratar un estado sensible a tetraciclina en un sujeto, al administrar al sujeto un compuesto de la invención de tal manera que se trata el estado sensible a tetraciclina. En una realización, el estado sensible a tetraciclina es esclerosis múltiple o artritis reumatoide.

La invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de tetraciclina de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 La invención también pertenece a dichos compuestos para uso en un método para bloquear el flujo de salida de la tetraciclina, el método comprende administrar una cantidad efectiva de dicho compuesto de tal manera que se bloquea el flujo de salida de la tetraciclina.

Descripción detallada de la invención:

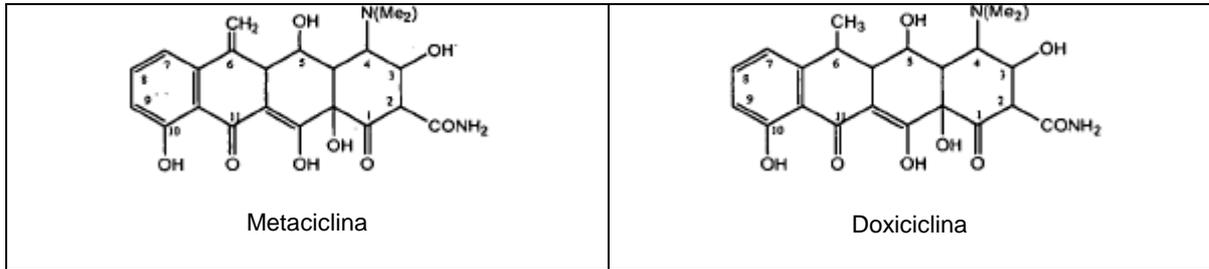
15 La presente invención pertenece, por lo menos en parte, a los compuestos de 4-desdimetilamino tetraciclina novedosos descritos anteriormente. Estos compuestos de tetraciclina se pueden utilizar para tratar numerosos estados sensibles a compuestos de tetraciclina, tales como, pero no limitados a, infecciones bacterianas y neoplasias, así como otras aplicaciones conocidas para los compuestos de minociclina y tetraciclina en general, tales como el bloqueo del flujo de salida de la tetraciclina y la modulación de la expresión génica

20 El término "compuesto de tetraciclina" incluye muchos compuestos con una estructura de anillo similar a la tetraciclina. Ejemplos de compuestos de tetraciclina incluyen: tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, demeclociclina, metaciclina, sanciclina, doxiciclina, y minociclina. También se incluyen otros derivados y análogos que comprenden una estructura de cuatro anillo similar. El término también incluye compuestos de 4-desdimetilamino tetraciclina. La Tabla 1 representa la tetraciclina y varios derivados de tetraciclina conocidos.

Tabla 1

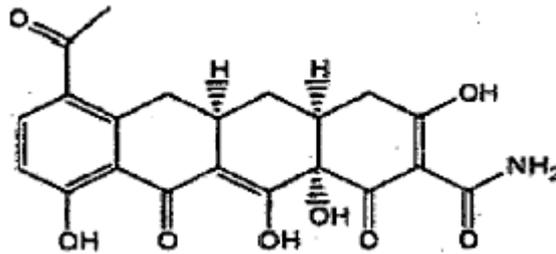
<p style="text-align: center;">Tetraciclina</p>	<p style="text-align: center;">Oxitetraciclina</p>
---	--

(continuación)



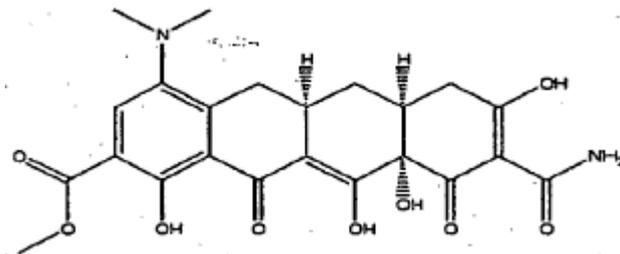
1. Compuestos de 4-desdimetilamino tetraciclina 7-sustituída

- 5 El término “compuestos de 4-desdimetilamino tetraciclina 7-sustituída” incluye compuestos de tetraciclina con sustitución en la posición 7. La sustitución en la posición 7 puede mejorar la capacidad del compuesto de tetraciclina para desarrollar su función destinada, por ejemplo, tratar los estados sensibles a tetraciclina. El compuesto de tetraciclina 7-sustituída es

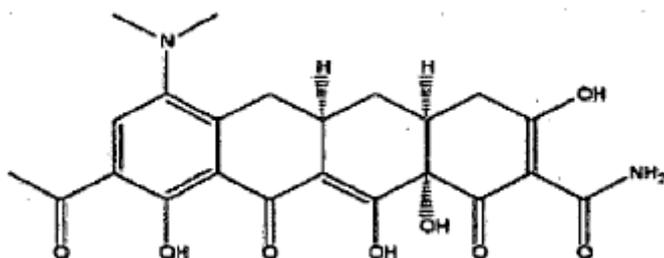


II. Compuestos de 4-desdimetilamino tetraciclina 7,9-sustituída

- 10 La presente invención pertenece, por lo menos en parte, a los compuestos de 4-desdimetilamino tetraciclina 7,9-sustituída novedosos descritos anteriormente. Estos compuestos de tetraciclina se pueden utilizar para tratar numerosos estados sensibles a compuestos de tetraciclina, tales como infecciones bacterianas y neoplasmas, así como también otras aplicaciones conocidas para compuestos de minociclina y tetraciclina en general, tales como el bloqueo de flujo de salida de la tetraciclina y modulación de la expresión génica.
- 15 El término “compuestos de 4-desdimetilamino tetraciclina 7,9-sustituída” incluye compuestos de tetraciclina con sustitución en las posiciones 7 y 9 y un sustituyente diferente de dimetilamino en la posición 4. La sustitución en las posiciones 7 y 9 pueden mejorar la capacidad del compuesto de tetraciclina para realizar su función destinada, por ejemplo, tratar estados sensibles a tetraciclina. El compuesto de tetraciclina 7,9-sustituído es



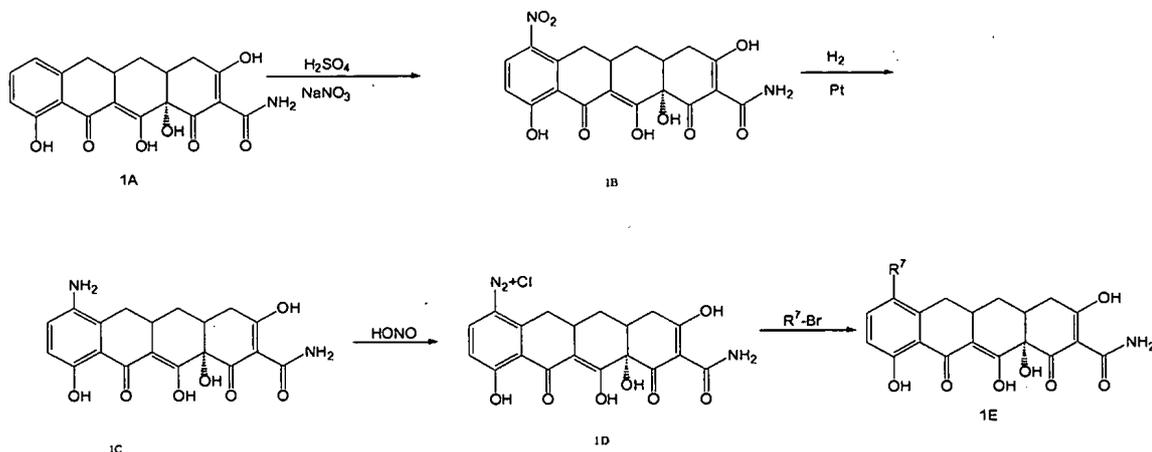
20 o



VI. Métodos sintéticos para la síntesis de Compuestos de tetraciclina

Los compuestos de tetraciclina de esta invención se pueden sintetizar utilizando los métodos descritos en los Esquemas y Ejemplos adelante.

- 5 Ciertos compuestos de 4-desdimetilamino tetraciclina sustituidos se pueden sintetizar por el método mostrado en el Esquema 1. Aunque en cada esquema se utiliza sanciclina como el compuesto de tetraciclina, un experto en la técnica apreciará que la metodología se puede aplicar también a otros compuestos de tetraciclina tales como tetraciclina y doxiciclina. Adicionalmente, se puede utilizar metodología similar para sintetizar compuestos de 4-desdimetilamino tetraciclina 9-sustituido.

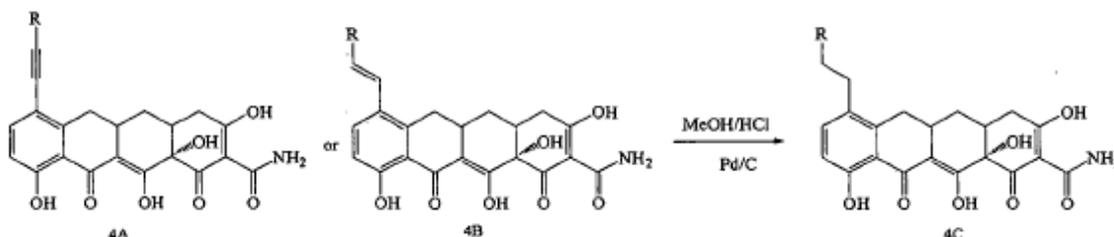


10

Esquema 1

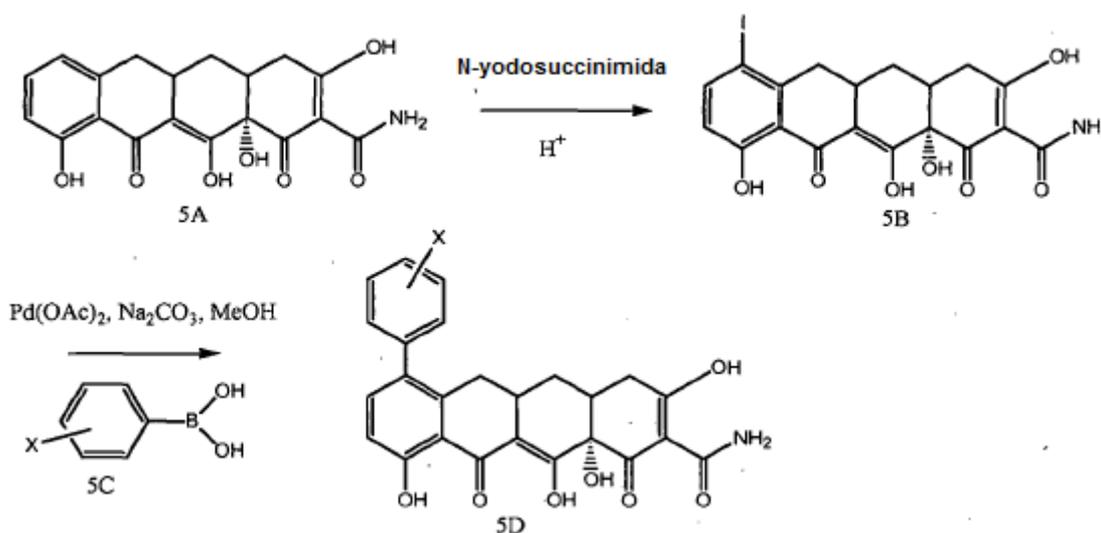
- 15 En general, los compuestos de 4-desdimetilamino tetraciclina sustituidos se pueden sintetizar como se muestra en el Esquema 1 para 4-desdimetilamino sanciclina. La 4-desdimetilamino Sanciclina (1A) se trata con ácido sulfúrico y nitrato de sodio. El producto resultante es 7-nitro (1B) 4-desdimetilamino sanciclina (en una mezcla con los isómeros de posición 9). El compuesto nitro 4-desdimetilamino sanciclina se trata con gas hidrógeno y un catalizador de platino para producir el compuesto 7-amino-4 desdimetilamino sanciclina, 1C. Para sintetizar 7 derivados, el compuesto 7-amino 4-desdimetilamino sanciclina se trata con HONO, para producir la sal de diazonio (1D). La sal se puede tratar posteriormente con numerosos compuestos que poseen un alqueno o grupo funcional unido a π tales como alquenos, arilos, y alquililos (por ejemplo, R^7Br) dando el compuesto sanciclina 7-sustituida (1E).

5 Como se muestra en el Esquema 3, los compuestos de 4-desdimetilamino tetraciclina en donde R⁷ es un grupo amino sustituido heterocíclico (es decir tiazol) se pueden sintetizar utilizando el protocolo anterior. La 7-amino 4-desdimetilamino sanciclina (3A) se hace reaccionar con Fmoc-isotiocianato (3B) para producir la tiourea (3C) protegida. La tiourea (3C) protegida luego se desprotege produciendo el compuesto de tiourea 4-desdimetilamino sanciclina activa (3D). La 4-desdimetilamino sanciclina tiourea (3D) se hace reaccionar con una α-halocetona (3E) para producir una 7-amino 4-desdimetilamino sanciclina tiazol sustituida (3F).



Esquema 4

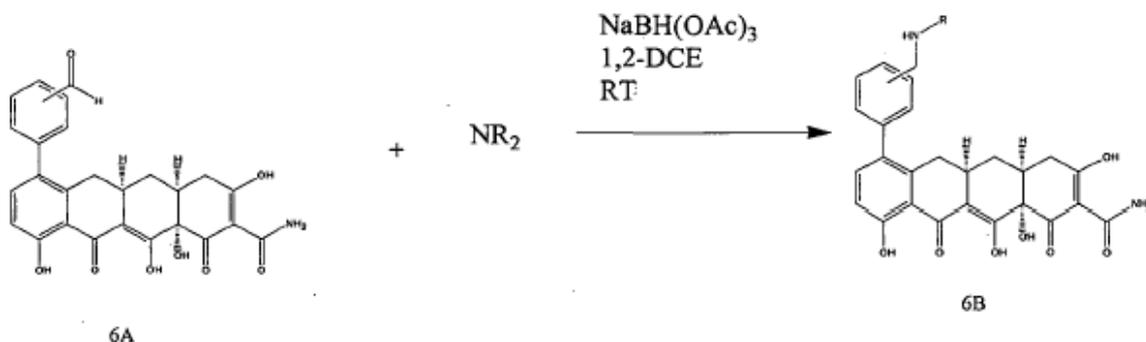
10 Los compuestos de 4-desdimetilamino tetraciclina sustituidos con alquenilo, tal como 7-alquil 4-desdimetilamino sanciclina (4A) y 7-alqueniil 4-desdimetilamino sanciclina (4B), se puede hidrogenar para formar compuestos de 4-desdimetilamino tetraciclina sustituidos con alquilo (por ejemplo, 7-alquil 4-desdimetilamino sanciclina, 4C). El Esquema 4 representa la hidrogenación selectiva del enlace doble o triple en la posición 7, en metanol saturado y solución de ácido clorhídrico con un catalizador de paladio/ carbono bajo presión, para dar el producto. Se puede tratar un enlace doble o triple en la posición 9 en una forma similar.



15
20
25 En el Esquema 5, se muestra un esquema sintético general para sintetizar derivados de arilo en la posición 7. Se puede utilizar metodología similar para sintetizar derivados de arilo en la posición 9. Se muestra un acoplamiento Suzuki de un ácido arilborónico con un compuesto de yodosanciclina. Un compuesto yodo 4-desdimetilamino sanciclina (5B) se puede sintetizar a partir de 4-desdimetilamino sanciclina al tratar 4-desdimetilamino sanciclina (5A) con por lo menos un equivalente de N-yodosuccinimida (NIS) bajo condiciones ácidas. La reacción se detiene, y la 7-yodo-4-desdimetilamino sanciclina resultante (5B) puede entonces ser purificado utilizando técnicas estándar conocidas en la materia. Para formar el derivado arilo, 7-yodo 4-desdimetilamino sanciclina (5B) se trata con una base acuosa (por ejemplo, Na₂CO₃) y un ácido borónico apropiado (5C) y bajo una atmósfera inerte. La reacción se cataliza con un catalizador de paladio (por ejemplo, Pd(OAc)₂). El producto (5D) se puede purificar por métodos conocidos en la técnica (tales como HPLC). Otros compuestos de 7-arilo y alquinilo tetraciclina pueden ser sintetizados utilizando protocolos similares.

30 Los compuestos de 4-desdimetilamino tetraciclina sustituidos también se pueden sintetizar utilizando acoplamientos cruzados Stille. Los acoplamientos cruzados Stille se pueden realizar utilizando un reactivo de estaño apropiado (por ejemplo, R-SnBu₃) y un compuesto de 4-desdimetilamino tetraciclina halogenado, (por ejemplo, 7-yodo-4-desdimetilamino sanciclina). El reactivo de estaño y el compuesto de yodo 4-desdimetilamino sanciclina se pueden

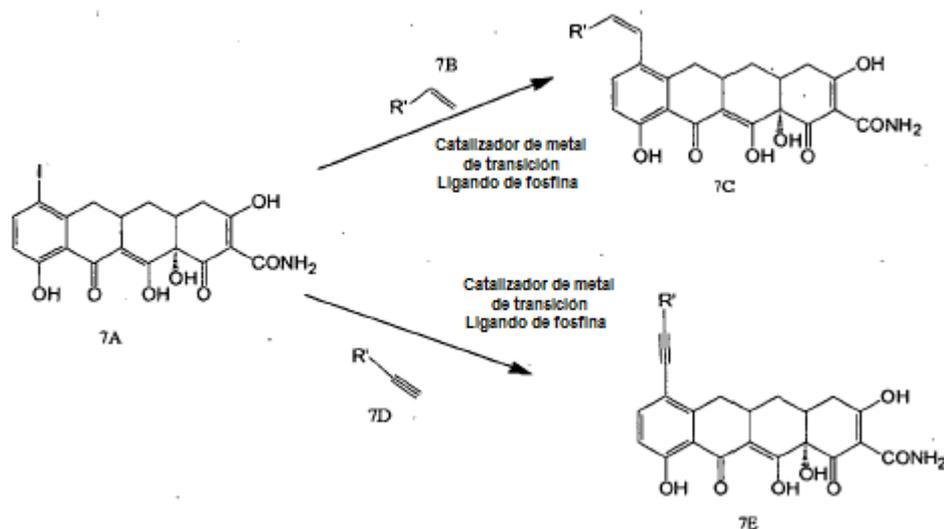
tratar con un catalizador de paladio (por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ o $\text{Pd}(\text{AsPh}_3)_2\text{Cl}_2$) y, opcionalmente, con una sal de cobre adicional, por ejemplo, CuI . El compuesto resultante se puede purificar utilizando técnicas conocidas en la materia.



Esquema 6

Los derivados arilo formados por acoplamientos Suzuki o Stille, se pueden derivar adicionalmente. Por ejemplo en el Esquema 6, un arilo formilo 4-desdimetilamino sanciclina (6A), una amina, y un disolvente (por ejemplo, 1,2 dicloroetano) se combinan en un matraz de reacción. Luego se agrega un agente reductor a continuación (por ejemplo, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$), y se deja que la reacción proceda hasta terminación para dar el producto (6B). El producto se purifica y se caracteriza utilizando métodos estándar.

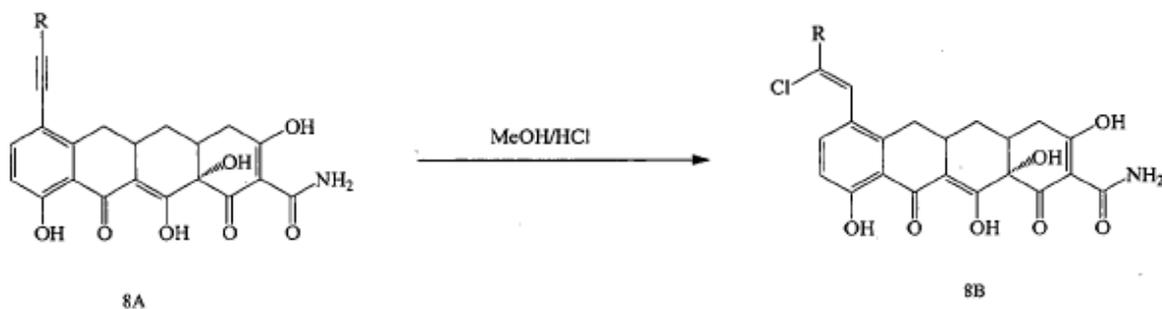
10



Esquema 7

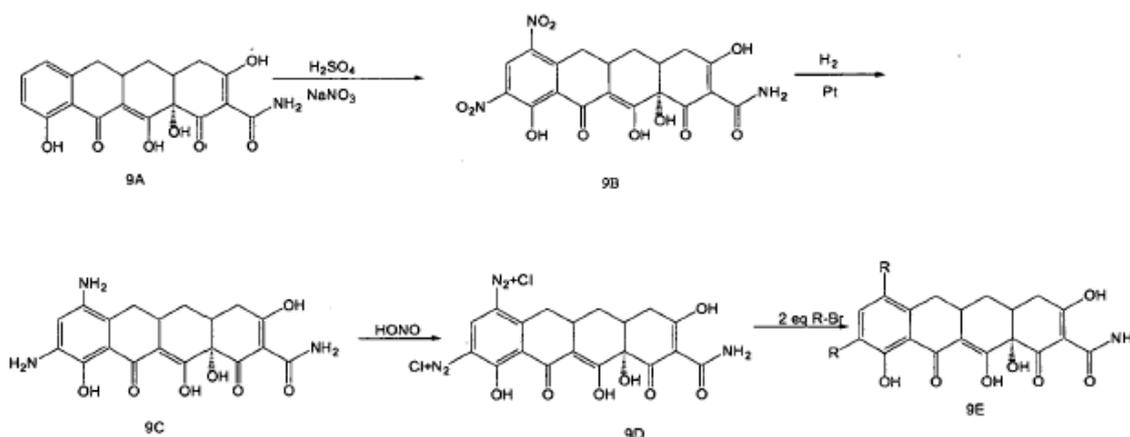
Los compuestos también se pueden sintetizar utilizando reacciones de acoplamiento cruzado. Como se muestra en el Esquema 7, los acoplamientos cruzados tipo Heck se pueden realizar al suspender un compuesto de tetraciclina halogenado (por ejemplo, 7-yodo 4-desdimetilamino sanciclina, 7A) y un catalizador de paladio apropiado u otro de metal de transición (por ejemplo, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y CuI) en un disolvente apropiado (por ejemplo, acetonitrilo desgasificado). Luego se agregan el sustrato, un alqueno reactivo (7B) o alquino (7D), y trietilamina y la mezcla se calienta durante varias horas, antes de enfriarse a temperatura ambiente. El compuesto de 4-desdimetilamino tetraciclina alqueno 7- sustituido (7C) o alquino 7-sustituido (7E) resultante luego se puede purificar utilizando técnicas conocidas en el arte.

20



Esquema 8

5 En general, los compuestos de 4-desdimetilamino tetraciclina ,9-sustituida se pueden sintetizar como se muestra en el Esquema 9 para la 4-desdimetilamino sanciclina. La 4-desdimetilamino sanciclina (9A) se trata con ácido sulfúrico y nitrato de sodio. El producto resultante es 7,9-nitro 4-desdimetilamino sanciclina (9B). El compuesto nitro 4-desdimetilamino sanciclina se trata con gas hidrógeno y un catalizador de platino para producir el compuesto 7,9-amino-4 desdimetilamino sanciclina, 9C. Para sintetizar derivados, el compuesto de 4-amino-7,9 desdimetilamino sanciclina se trata con HONO, para producir la sal de diazonio (9D). La sal puede ser tratada posteriormente con numerosos compuestos que poseen un alqueno o grupo funcional de enlace π tales como alquenos, arilos, y alquinilos (por ejemplo, RBr) produciendo el compuesto 7,9-sustituido 4-desdimetilamino sanciclina (9E).



Esquema 9

15 Se observará que la estructura de algunos de los compuestos de tetraciclina de la presente invención incluye átomos de carbono asimétricos. Se debe entender en consecuencia que los isómeros que surgen de tal asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros y diastereómeros) se incluyen dentro del alcance de esta invención, a menos que se indique lo contrario. Dichos isómeros se pueden obtener en forma sustancialmente pura mediante técnicas de separación clásicas y mediante síntesis estereoquímicamente controlada. Adicionalmente, las estructuras y otros compuestos y unidades estructurales tratados en esta solicitud también incluyen todos los tautómeros de los mismos.

20 VI. Tratamiento de estados sensibles a tetraciclina

La invención también pertenece a compuestos de la invención para uso en métodos para tratar estados sensibles a tetraciclina en sujetos, al administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de tetraciclina de la invención, de tal manera que se trata el estado sensible a tetraciclina.

25 El término "tratar" incluye curar así como también aliviar por lo menos un síntoma del estado, enfermedad o trastorno, por ejemplo, el estado sensible a compuestos de tetraciclina.

La frase "estado sensible a compuestos de tetraciclina" o "estado sensible a tetraciclina" incluye estados que se pueden tratar, evitar, o de otra forma aliviar mediante la administración de un compuesto de tetraciclina de la invención. El estado sensible a compuestos de tetraciclina incluyen infecciones bacterianas (que incluyen aquellas que son resistentes a otros compuestos de tetraciclina), cánceres (por ejemplo, cáncer de próstata, mama, colon,

5 melanoma de pulmón, y cánceres linfáticos y otros trastornos caracterizados por proliferación celular indeseada, que incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en el documento U.S. 6,100,248), artritis, osteoporosis, diabetes, y otros estados para los que se ha encontrado que los compuestos de tetraciclina son activos (véase, por ejemplo, Patentes Estadounidenses Nos. 5,789,395; 5,834,450; 6,277,061 y 5,532,227). Los compuestos de la invención se pueden utilizar para evitar o controlar enfermedades importantes en mamíferos y enfermedades veterinarias tales como diarrea, infecciones del tracto urinario, infecciones de piel y estructura de la piel, infecciones de oído, nariz y garganta, infección de heridas, mastitis y similares. Adicionalmente, también se describen métodos para tratar neoplasmas utilizando Compuestos de tetraciclina de la invención (van der Bozert et al., Cancer Res., 48:6686-6690 (1988)). Otros ejemplos de estados asociados a tetraciclinas se describen en los documentos U.S.S.N. 10/196,010 y 10 60/421,248.

El estado sensible a tetraciclina puede no ser una infección bacteriana. Los compuestos de tetraciclina de la invención son esencialmente no antibacterianos. Por ejemplo, los compuestos de tetraciclina anti-bacterianos de la invención pueden tener valores MIC mayores de aproximadamente 4 µg/ml según se mide por ensayos conocidos en la técnica y/o ensayos dados en el Ejemplo 6.

15 Los estados sensibles a compuestos de tetraciclina también incluyen estados asociados con el proceso inflamatorio (IPAS). El término "estado asociado con el proceso inflamatorio" incluye estados en los que los factores de inflamación o inflamatorios (por ejemplo, metaloproteinasas de matriz (MMP), óxido nítrico (NO), TNF, interleuquinas, proteínas de plasma, sistemas de defensa celular, citoquinas, metabolitos lípidos, proteasas, radicales tóxicos, moléculas de adhesión, etc.) están implicados o están presentes en un área en cantidades aberrantes, por ejemplo en cantidades que pueden ser ventajosas para alterar, por ejemplo, beneficiar al sujeto. El proceso inflamatorio es la respuesta al daño del tejido vivo. La causa de la inflamación puede ser debido a daño 20 físico, sustancias químicas, microorganismos, necrosis de tejido, cáncer u otros agentes. La inflamación aguda es a corto plazo, solo por unos pocos días. Sin embargo, si es a largo plazo, entonces se puede denominar como inflamación crónica.

25 Los IPAS incluyen trastornos inflamatorios. Los trastornos inflamatorios generalmente se caracterizan por calor, enrojecimiento, hinchazón, dolor o pérdida de función. Ejemplos de causas de trastornos inflamatorios incluyen, pero no se limitan a, infecciones microbianas (por ejemplo, infecciones bacterianas y fúngicas), agentes físicos (por ejemplo, quemaduras, radiación y trauma), agentes químicos (por ejemplo, toxinas y sustancias cáusticas), necrosis de tejido y diversos tipos de reacciones inmunológicas.

30 Ejemplos de trastornos inflamatorios incluyen, pero no se limitan a, osteoartritis, artritis reumatoide, infecciones agudas y crónicas (bacterianas y fúngicas, que incluyen difteria y pertussis), bronquitis aguda y crónica, sinusitis, infecciones respiratorias superiores que incluyen el resfriado común; gastroenteritis aguda y crónica y colitis; cistitis y uretritis aguda y crónica; dermatitis aguda y crónica; conjuntivitis aguda y crónica; serositis aguda y crónica (pericarditis, peritonitis, sinovitis, pleuritis y tendinitis), pericarditis urémica; colecistitis aguda y crónica; vaginitis aguda y crónica; uveitis aguda y crónica; reacciones a fármaco; picaduras de insectos; quemaduras (térmicas, químicas y eléctricas) y quemadura solar. 35

Los estados sensibles a compuesto de tetraciclina también incluyen estados NO asociados. El término "estado NO asociado" incluye estados que están implicados o se asocian con óxido nítrico (NO) o sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS). El estado NO asociado incluye estados que se caracterizan por cantidades aberrantes de NO y/o iNOS. El estado NO asociado se puede tratar al administrar compuestos de tetraciclina de la invención. Los trastornos, enfermedades y estados descritos en las Patentes Estadounidenses Nos. 6,231,894; 6,015,804; 40 5,919,774; y 5,789,395 también se incluyen como estados NO asociados.

Otros ejemplos de estados NO asociados incluyen, pero no se limitan a, malaria, senescencia, diabetes, apoplejía vascular, trastornos neurodegenerativos (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington), enfermedad 45 cardíaca (lesión asociada con reperfusión luego de infarto), diabetes juvenil, trastornos inflamatorios, osteoartritis, artritis reumatoide, infecciones agudas, recurrentes y crónicas (bacteriana y fúngica que incluyen difteria y pertussis); bronquitis aguda y crónica, sinusitis, e infecciones respiratorias superiores, que incluyen el resfriado común; gastroenteritis y colitis aguda y crónica; cistitis y uretritis aguda y crónica; dermatitis aguda y crónica; conjuntivitis aguda y crónica; serositis aguda y crónica (pericarditis, peritonitis, sinovitis, pleuritis y tendinitis); pericarditis urémica; 50 colecistitis aguda y crónica; vaginitis aguda y crónica; uveitis aguda y crónica; reacciones a fármacos, picaduras de insectos, quemaduras (térmica, química y eléctrica), y quemadura solar.

El término "estado asociado con proceso inflamatorio" también incluye, en una realización, estados asociados con metaloproteinasa de matriz (MMPAS). Los MMPAS incluyen estados caracterizados por cantidades aberrantes de MMP o actividad MMP. Estos también se incluyen como estados sensibles a compuestos de tetraciclina que se 55 pueden tratar utilizando los compuestos de la invención.

Ejemplos de estados asociados con metaloproteinasa de matriz (MMPAS) incluyen, pero no se limitan a, arteriosclerosis, ulceración de córnea, enfisema, osteoartritis, esclerosis múltiple (Liedtke et al., Ann. Neurol. 1998,

44:35-46; Chandler et al., J. Neuroimmunol. 1997, 72:155-71), osteosarcoma, osteomielitis, bronquiectasis, enfermedad obstructiva pulmonar crónica, enfermedades oculares y de piel, periodontitis, osteoporosis, artritis reumatoide, colitis ulcerativa, trastornos inflamatorios, invasión y crecimiento de tumor (Stetler-Stevenson et al., Annu. Rev. Cell Biol. 1993, 9:541-73; Tryggvason et al., Biochim. Biophys. Acta 1987, 907:191-217; Li et al., Mol. Carcinog. 1998, 22:84 -89), metástasis, lesión aguda de pulmón, apoplejía, isquemia, diabetes, aneurismas aórticos o vasculares, heridas de tejido de piel, ojos secos, degradación ósea y de cartílago (Greenwald et al., Bone 1998, 22:33-38; Ryan et al., Curr. Op. Rheumatol. 1996, 8:238-247). Otros MMPAS incluyen aquellos descritos en las Patentes Estadounidenses Nos. 5,459,135; 5,321,017; 5,308,839; 5,258,371; 4,935,412; 4,704,383, 4,666,897, y RE 34,656.

10 Otro estado sensible a compuesto de tetraciclina es cáncer. Ejemplos de cánceres incluyen todos los tumores sólidos, es decir, carcinomas por ejemplo, adenocarcinomas y sarcomas. Los adenocarcinomas son carcinomas derivados de tejido glandular o en los cuales las células de tumor forman estructuras glandulares reconocibles. Los sarcomas incluyen ampliamente tumores cuyas células se incorporan en una sustancia fibrilar u homogénea como
 15 tejido conjuntivo embrionario. Ejemplos de carcinomas que se pueden tratar incluyen carcinomas de la próstata, mama, ovario, testículo, pulmón, colon y mama. Los métodos descritos aquí no se limitan al tratamiento de estos tipos de tumor, pero se extienden a cualquier tumor sólido derivado de cualquier sistema de órgano. Ejemplos de cánceres que se pueden tratar incluyen cáncer de colon, cáncer de vejiga, cáncer de mama, melanoma, carcinoma de ovario, carcinoma prostático, cáncer de pulmón, y también una variedad de otros cánceres. Los métodos descritos aquí también provocan la inhibición del crecimiento de cáncer en adenocarcinomas, tales como, por
 20 ejemplo, aquellos de próstata, mama, riñón, ovario, testículos y colon.

Como se describe aquí, un estado sensible a tetraciclina de la invención es cáncer. Se describe aquí un método para tratar un sujeto que sufre o está en riesgo de sufrir de cáncer, al administrar una cantidad efectiva de un compuesto de tetraciclina sustituido de tal manera que ocurre la inhibición del crecimiento de células de cáncer, es decir, se reduce, disminuye o detiene la proliferación celular, invasividad, metástasis, o incidencia de tumor. La
 25 inhibición puede resultar de la inhibición de un proceso inflamatorio, regulación por disminución de un proceso inflamatorio, algún otro mecanismo o una combinación de mecanismos. Alternativamente, los compuestos de tetraciclina pueden ser útiles para evitar la recurrencia de cáncer, por ejemplo, para tratar cáncer residual luego de resección quirúrgica o terapia de radiación. Los compuestos de tetraciclina útiles pueden ser especialmente ventajosos si son sustancialmente no tóxicos comparados con otros tratamientos de cáncer. Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con terapia de cáncer estándar, tal como, pero no se limita a,
 30 quimioterapia.

La frase "en combinación con" otro tratamiento o agente terapéutico incluye co-administración del compuesto de tetraciclina, (por ejemplo, inhibidor) con el otro tratamiento o agente terapéutico, primero administración del compuesto de tetraciclina, seguido por el otro tratamiento o agente terapéutico y primero administración del otro
 35 tratamiento o agente terapéutico, seguido por el compuesto de tetraciclina. El otro agente terapéutico puede ser cualquier agente que se conoce en la técnica para tratar, evitar, o reducir los síntomas de un IPAS. Adicionalmente, el otro agente terapéutico puede ser cualquier agente de beneficio para el paciente cuando se administra en combinación con la administración de un compuesto de tetraciclina. Los cánceres que se pueden tratar mediante los métodos descritos aquí incluyen aquellos descritos en las Patentes Estadounidenses Nos. 6,100,248; 5,843,925; 5,837,696 y 5,668,122.

Otro estado sensible a compuestos de tetraciclina es la diabetes, por ejemplo, la diabetes juvenil, diabetes mellitus, diabetes tipo 1 o diabetes tipo II. La glicosilación de proteínas puede no ser afectada por la administración de los compuestos de tetraciclina. Un compuesto de tetraciclina se puede administrar en combinación con terapias diabéticas estándar, tales como la terapia de insulina. El IPAS incluye los trastornos descritos en las Patentes Estadounidenses Nos. 5,929,055; y 5,532,227
 45

Otro estado sensible a compuestos de tetraciclina es un trastorno de masa ósea. Los trastornos de masa ósea incluyen trastornos en donde los huesos del sujeto tienen trastornos y/o estados en donde es ventajosa la formación, reparación o remodelamiento óseo. Por ejemplo, los trastornos de masa ósea incluyen osteoporosis (por ejemplo, una reducción en la resistencia y densidad ósea), fracturas óseas, formación ósea asociada con procedimientos quirúrgicos (por ejemplo, reconstrucción facial), osteogénesis imperfecta (enfermedad de hueso quebradizo), hipofosfatasa, enfermedad de Paget, displasia fibrosa, osteopetrosis, enfermedad ósea de mieloma, y el agotamiento de calcio en los huesos, tal como aquel que se relaciona con hiperparatiroidismo primario. Los trastornos de masa ósea incluyen todos los estados en los que la formación, reparación o remodelamiento óseo es ventajoso para el sujeto así como también todos los otros trastornos asociados con el sistema esquelético u óseo de
 50 un sujeto que se puede tratar con los compuestos de tetraciclina de la invención. Los trastornos de masa ósea incluyen aquellos descritos en las Patentes Estadounidenses Nos. 5,459,135; 5,231,017; 5,998,390; 5,770,588; RE 34,656; 5,308,839; 4,925,833; 3,304,227 y 4,666,897.

- 5 Otro estado sensible a compuestos de tetraciclina puede ser lesión aguda de pulmón. Las lesiones agudas de pulmón incluyen síndrome de dificultad respiratoria de adulto (ARDS), síndrome posterior a implante de bomba (PPS) y trauma. El trauma incluye cualquier lesión de tejido vivo provocada por un agente o evento extrínseco. Ejemplos de trauma incluyen lesiones por aplastamiento, contacto con una superficie dura, o cortes u otro daño a los pulmones.
- También se describe aquí un método para tratar lesión aguda de pulmón al administrar un compuesto de tetraciclina de la invención.
- 10 Los estados sensibles a tetraciclina de la invención también incluyen trastornos de pulmón crónicos. La invención puede permitir métodos para tratar trastornos crónicos de pulmón al administrar un compuesto de tetraciclina, tal como aquel descrito aquí. El método incluye administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de tetraciclina sustituido de tal manera que se trata el trastorno de pulmón crónico. Ejemplos de trastornos crónicos de pulmón incluyen, pero no se limitan a asma, fibrosis quística y enfisema. Los compuestos de tetraciclina de la invención se pueden utilizar para tratar trastornos crónicos y/o agudos de pulmón tales como aquellos descritos en las Patentes Estadounidenses Nos. 5,977,091; 6,043,231; 5,523,297; y 5,773,430.
- 15 Otro estado sensible a compuestos de tetraciclina es isquemia, apoplejía o apoplejía isquémica. La invención puede permitir un método para tratar isquemia, apoplejía o apoplejía isquémica al administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención. Los compuestos de tetraciclina de la invención efectiva de un compuesto de tetraciclina sustituido de la invención. Los compuestos de la invención se pueden utilizar para tratar dichos trastornos como se describe en las Patentes Estadounidenses Nos. 6,231,894; 5,773,430; 5,919,775 y 5,789,395.
- 20 Otro estado sensible a compuestos de tetraciclina es una herida de piel. La invención puede permitir un método para mejorar la respuesta de curación del tejido epitelializado (por ejemplo, piel, mucosas, etc.) a la lesión traumática aguda (por ejemplo, corte, quemadura, raspaduras, etc.). El método puede incluir utilizar un compuesto de tetraciclina de la invención (que puede o no puede tener actividad antibacteriana) para mejorar la capacidad del tejido epitelializado para cicatrizar heridas agudas. El método puede aumentar el índice de acumulación de colágeno del tejido de curación. El método también puede reducir la actividad proteolítica en el tejido epitelializado al reducir la actividad colagenolítica y/o gelatinolítica de los MMP. Los compuestos de tetraciclina de la invención se pueden administrar a la superficie de la piel (por ejemplo, tópicamente). Los compuestos de tetraciclina de la invención se pueden utilizar para tratar una herida de la piel, y otros dichos trastornos como se describe en, por ejemplo, las Patentes Estadounidenses Nos. 5,827,840; 4,704,383; 4,935,412; 5,258,371; 5,308,8391 5,459,135; 5,532,227 y 30 6,015,804.
- Otro estado sensible a compuestos de tetraciclina es la aneurisma aórtica o vascular en tejido vascular de un sujeto (por ejemplo, un sujeto que tiene o está en riesgo de tener aneurisma aórtico o vascular, etc.). El compuesto de tetraciclina puede ser efectivo para reducir el tamaño de aneurisma vascular o se puede administrar al sujeto antes del inicio del aneurisma vascular de tal manera que se evita el aneurisma. El tejido vascular puede ser una arteria, por ejemplo, la aorta, por ejemplo, la aorta abdominal. Los compuestos de tetraciclina de la invención se pueden utilizar para los trastornos descritos en las Patentes Estadounidenses Nos. 6,043,225 y 5,834,449.
- 35 Las infecciones bacterianas pueden ser provocadas por una amplia variedad de bacterias gram positivas y gram negativas. Los compuestos de la invención pueden ser útiles como antibióticos contra organismos que son resistentes a otros Compuestos de tetraciclina. La actividad antibiótica de los compuestos de tetraciclina de la invención se puede determinar utilizando el método de dilución de caldo de cultivo estándar in vitro descrito en Waitz, J.A., National Commission for Clinical Laboratory Standards, Documento M7-A2, vol. 10, no. 8, pp. 13-20, 2da edición, Villanova, PA (1990).
- 40 Los compuestos de tetraciclina también se pueden utilizar para tratar infecciones tradicionalmente tratadas con Compuestos de tetraciclina tal como, por ejemplo, infección por rickettsiae, un número de infecciones bacterianas gram-positivas y gram-negativas, y los agentes para linfogranuloma venéreo, conjuntivitis por inclusión y psittacosis. Los compuestos de tetraciclina se pueden utilizar para tratar infecciones de, por ejemplo, K. pneumoniae, Salmonella, E. hirae, A. baumannii, B. catarrhalis, H. influenzae, P. aeruginosa, E. faecio, E. coli, S. aureus o E. faecalis. Los compuestos de tetraciclina se pueden utilizar para tratar una infección bacteriana que es resistente a otros compuestos antibióticos de tetraciclina. El compuesto de tetraciclina de la invención se puede administrar con un portador farmacéuticamente aceptable.
- 45 50 La frase "cantidad efectiva" del compuesto es aquella cantidad necesaria o suficiente para tratar o evitar un estado sensible a compuestos de tetraciclina. La cantidad efectiva puede variar dependiendo de dichos factores como el tamaño y peso del sujeto, el tipo de enfermedad, o el compuesto de tetraciclina particular. Por ejemplo, la elección del compuesto de tetraciclina puede afectar qué constituye una "cantidad efectiva". Un experto común en la técnica sería capaz de estudiar los factores mencionados anteriormente y hacer la determinación con respecto a la cantidad efectiva del compuesto de tetraciclina sin la debida experimentación.
- 55

También se describen métodos de tratamiento contra infecciones por microorganismos y enfermedades asociadas. Los métodos incluyen la administración de una cantidad efectiva de uno o más compuestos de tetraciclina a un sujeto. El sujeto puede ser una planta o, ventajosamente, un animal, por ejemplo, un mamífero, por ejemplo, un humano.

- 5 En los métodos terapéuticos descritos en este documento, uno o más compuestos de tetraciclina de la invención se pueden administrar solos a un sujeto, o más normalmente un compuesto de la invención se administrará como parte de una composición farmacéutica en mezcla con un excipiente convencional, es decir, sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables adecuadas para administración parenteral, oral u otra administración deseada y que no reaccionan perjudicialmente con los compuestos activos y no son perjudiciales para el receptor de los mismos.

VII. Composiciones farmacéuticas

La invención también pertenece a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de tetraciclina de acuerdo con la invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 15 La frase "portador farmacéuticamente aceptable" incluye sustancias susceptibles de ser coadministradas con el compuesto de tetraciclina, y que permiten llevar a cabo su función prevista, por ejemplo, tratar o prevenir un estado sensible a tetraciclina. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a agua, soluciones salinas, alcohol, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, aceite de perfume, monoglicéridos de ácidos grasos y diglicéridos, ésteres de ácidos grasos petroterales, hidroximetil-celulosa, polivinilpirrolidona, etc. Las preparaciones farmacéuticas se pueden esterilizar y, si se desea, mezclar con agentes auxiliares, por ejemplo, lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, reguladores, colorantes, saborizantes y/o sustancias aromáticas y similares que no reaccionan perjudicialmente con los compuestos activos de la invención.

- 25 Los compuestos de tetraciclina de la invención que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden utilizar para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de tetraciclina de la invención que son de naturaleza básica son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y palmoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)]. Aunque dichas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para la administración a un sujeto, por ejemplo, un mamífero, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente un compuesto de tetraciclina de la invención a partir de la mezcla de reacción como una sal farmacéuticamente inaceptable y después simplemente convertir esta última de nuevo al compuesto base libre mediante tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente convertir la última base libre en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente al tratar el compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico seleccionado en un medio solvente acuoso o en un solvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Luego de evaporación cuidadosa del solvente, se obtiene fácilmente la sal sólida deseada. La preparación de otros compuestos de tetraciclina de la invención no descritos específicamente en la sección experimental anterior se puede lograr utilizando combinaciones de las reacciones descritas anteriormente que serán evidentes para aquellos expertos en la técnica.

- 45 La preparación de otros compuestos de tetraciclina de la invención no descritos específicamente en la sección experimental anterior se puede lograr utilizando combinaciones de las reacciones descritas anteriormente que serán evidentes para aquellos expertos en la técnica.

- 50 Los compuestos de tetraciclina de la invención que son de naturaleza ácida son capaces de formar una amplia variedad de sales de bases. Las bases químicas que se pueden utilizar como reactivos para preparar sales de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de tetraciclina de la invención que son de naturaleza ácida son aquellas que forman sales de bases no tóxicas con dichos compuestos. Dichas sales de bases no tóxicas incluyen, pero no se limitan a aquellas derivadas de cationes farmacéuticamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), amonio o sales de adición de aminas solubles en agua tales como N-metilglucamina (meglumina), y alcanolammonio inferior y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de compuestos de tetraciclina de la invención que son de naturaleza ácida se pueden formar con cationes farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales. Por lo tanto, estas sales se pueden preparar fácilmente al tratar el compuesto de tetraciclina de la invención con una solución acuosa del catión farmacéuticamente aceptable deseado y evaporar la solución resultante hasta sequedad, preferiblemente bajo

presión reducida. Alternativamente, una solución de alcohol de alquilo inferior del compuesto de tetraciclina de la invención se puede mezclar con un alcóxido del metal deseado y la solución posteriormente se evapora hasta sequedad.

5 La preparación de otros compuestos de tetraciclina de la invención no descritos específicamente en la sección experimental anterior se puede lograr utilizando combinaciones de las reacciones descritas anteriormente que serán evidentes para aquellos expertos en la técnica.

10 Los compuestos de tetraciclina de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar a través de vías orales, parenterales o tópicas. En general, estos compuestos se administran más deseablemente en dosificaciones efectivas, dependiendo del peso y condición del sujeto que está siendo tratado y de la ruta de administración particular elegida. Las variaciones pueden ocurrir dependiendo de las especies del sujeto que está siendo tratado y de su respuesta individual a dicho medicamento, así como del tipo de formulación farmacéutica elegida y el período de tiempo e intervalo en el cual se lleva a cabo dicha administración.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar solas o en combinación con otras composiciones conocidas para tratar estados sensibles a tetraciclina en un sujeto, por ejemplo, un mamífero. Los mamíferos preferidos incluyen animales domésticos (por ejemplo, gatos, perros, hurones, etc.), animales de granja (vacas, ovejas, cerdos, caballos, cabras, etc.), animales de laboratorio (ratas, ratones, monos, etc.) y primates (chimpancés, humanos, gorilas). Se pretende que la frase "en combinación con" una composición conocida incluya la administración simultánea de la composición de la invención y la composición conocida, primero la administración de la composición de la invención, seguida de la composición conocida y primero la administración de la composición conocida, seguida por la composición de la invención. Cualquiera de la composición terapéuticamente conocida en la técnica para el tratamiento de estados sensibles a la tetraciclina se puede utilizar en los métodos de la invención.

25 Los compuestos de tetraciclina de la invención se pueden administrar solos o en combinación con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables por cualquiera de las rutas previamente mencionadas, y la administración se puede llevar a cabo en dosis únicas o múltiples. Por ejemplo, los agentes terapéuticos novedosos de esta invención se pueden administrar ventajosamente en una amplia variedad de formas de dosificación diferentes, es decir, se pueden combinar con diversos portadores inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas, trociscos, caramelos duros, polvos, aerosoles, cremas, ungüentos, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, pomadas, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes, y similares. Dichos portadores incluyen diluyentes sólidos o rellenos, medios acuosos estériles y diversos solventes orgánicos no tóxicos, etc. más aún, las composiciones farmacéuticas orales se pueden edulcorar y/o aromatizar. En general, los compuestos terapéuticamente eficaces de esta invención están presentes en dichas formas de dosificación a niveles de concentración que varían de aproximadamente 5.0% a aproximadamente 70% en peso.

35 Para administración oral, los comprimidos que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de dicalcio y glicina se pueden emplear junto con diversos disgregantes tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz, almidón de patata o tapioca), ácido alginico y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes de granulación como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y acacia. Adicionalmente, los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco son a menudo muy útiles para propósitos de formación de comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en cápsulas de gelatina; los materiales preferidos a este respecto también incluyen lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones y/o elixires acuosos para administración oral, el ingrediente activo se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materia colorante o tintes, y, si también así se desea, agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión, junto con dichos diluyentes como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de los mismos.

45 Para administración parenteral (que incluye intraperitoneal, subcutánea, intravenosa, intradérmica o inyección intramuscular), se pueden emplear soluciones de un compuesto terapéutico de la presente invención en aceite de sésamo o maní o en propilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas deben estar adecuadamente reguladas amonadas (pH preferiblemente mayor de 8) si es necesario y el diluyente líquido primero se debe hacer isotónico. Estas soluciones acuosas son adecuadas para propósitos de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas para propósitos de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones bajo condiciones estériles se realiza fácilmente mediante técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por aquellos expertos en la técnica. Para aplicación parenteral, ejemplos de preparaciones adecuadas incluyen soluciones, preferiblemente soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones, o implantes, que incluyen supositorios. Los compuestos terapéuticos se pueden formular en forma estéril en formatos de dosis múltiples o únicas tales como ser dispersadas en un portador de fluido tal como solución salina fisiológica estéril o soluciones de dextrosa salina al 5% utilizado comúnmente los inyectables.

Adicionalmente, también es posible administrar los compuestos de la presente invención tópicamente al tratar afecciones inflamatorias de la piel. Ejemplos de métodos de administración tópica incluyen aplicación transdérmica, bucal o sublingual. Para las aplicaciones tópicas, los compuestos terapéuticos se pueden mezclar adecuadamente en un portador tópico farmacológicamente inerte tal como un gel, pomada, loción o crema. Dichos portadores tópicos incluyen agua, glicerol, alcohol, propilenglicol, alcoholes grasos, triglicéridos, ésteres de ácidos grasos, o aceites minerales. Otros portadores tópicos posibles son petrolato líquido, palmitato de isopropilo, polietilenglicol, etanol 95%, monolauriato de polioxietileno al 5% en agua, lauril sulfato de sodio al 5% en agua, y similares. Adicionalmente, también si se desea se pueden agregar materiales tales como antioxidantes, humectantes, estabilizadores de viscosidad y similares.

Para la aplicación enteral, son particularmente adecuados los comprimidos, grageas o cápsulas que tienen talco y/o aglutinante portador de carbohidrato o similar, el portador es preferiblemente lactosa y/o almidón de maíz y/o almidón de patata. Un jarabe, elíxir o similar se pueden utilizar en donde se emplea un vehículo edulcorado. Se pueden formular composiciones de liberación sostenida que incluyen aquellas en las que el componente activo está protegido con recubrimiento diferencialmente degradables, por ejemplo, mediante microencapsulación, recubrimientos múltiples, etc.

Además del tratamiento de sujetos humanos, los métodos terapéuticos de la invención también tendrán aplicaciones veterinarias significativas, por ejemplo, para el tratamiento de animales de granja como ganado, ovejas, cabras, vacas, cerdos y similares; aves de corral como pollos, patos, gansos, pavos y similares; caballos; y animales domésticos como perros y gatos. También, los compuestos de la invención se pueden utilizar para tratar sujetos no animales, tales como plantas.

Se apreciará que las cantidades reales preferidas de compuestos activos utilizados en una terapia dada variarán según el compuesto específico que se utilice, las composiciones particulares formuladas, el modo de aplicación, el sitio particular de administración, etc. Los índices de administración óptima para un protocolo de administración dado se pueden determinar fácilmente por aquellos expertos en la técnica utilizando ensayos de determinación de dosificación convencionales realizados con respecto a las directrices anteriores.

En general, los compuestos de la invención para el tratamiento se pueden administrar a un sujeto en dosificaciones utilizadas en las terapias de tetraciclina anteriores. Véase, por ejemplo, el Physicians' Desk Reference. Por ejemplo, una dosis efectiva adecuada de uno o más compuestos de la invención estará en el rango de 0.01 a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del receptor por día, preferiblemente en el rango de 0.1 a 50 miligramos por kilogramo de peso corporal del receptor por día, más preferiblemente en el rango de 1 a 20 miligramos por kilogramo de peso corporal del receptor por día. La dosis deseada se administra adecuadamente una vez al día, o varias subdosis, por ejemplo, 2 a 5 subdosis, se administran a intervalos apropiados a lo largo del día, u otro programa apropiado.

También se entenderá que se tomen precauciones normales, convencionalmente conocidas con respecto a la administración de tetraciclinas en general para garantizar su eficacia bajo circunstancias normales de uso. Especialmente cuando se emplean para el tratamiento terapéutico de humanos y animales in vivo, el médico debe tomar todas las precauciones razonables para evitar contradicciones convencionalmente conocidas y efectos tóxicos. Por lo tanto, las reacciones adversas convencionalmente reconocidas de malestar gastrointestinal e inflamaciones, toxicidad renal, reacciones de hipersensibilidad, cambios en la sangre, y deterioro de la absorción a través de iones de aluminio, calcio y magnesio se deben tener debidamente en cuenta de la forma convencional.

Ejemplificación de la invención

Los compuestos de la invención se pueden elaborar con modificaciones a los procedimientos descritos adelante, que están dentro de la experticia de un experto común en la técnica.

Ejemplo de referencia 1: Síntesis de 7-Sustituidos 4-desdimetilamino Sanciclinas

7 Yodo-4 desdimetilamino Sanciclina

Un gramo de 4-desdimetilamino sanciclina se disuelve en 25 mL de TFA (ácido trifluoroacético) que se enfría a 0° C (en hielo). 1.2 equivalentes de N-yodosuccinimida (NIS) se agrega a la mezcla de reacción y se hace reaccionar durante cuarenta minutos. La reacción se elimina del baño helado y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante unas cinco horas adicionales. La mezcla luego se analiza mediante HPLC y TLC, y se lleva a terminación mediante la adición en forma de etapas de NIS. Después de la terminación de la reacción, el TFA se elimina en vacío y se agrega 3 mL de MeOH para disolver el residuo. La solución metanólica se agrega lentamente a una solución rápidamente agitada del producto en éter de dietilo para formar un precipitado marrón verdoso. El isómero 7-yodo de 4-desdimetilamino sanciclina se purifica al tratar el producto 7-yodo 4-desdimetilamino con carbón

activado., filtrar a través de Celita, y eliminación posterior del solvente en vacío para producir el compuesto isómero 7 como un sólido puro.

(7-Fenil) 4-Desdimetilamino Sanciclina)

5 7-yodo 4-desdimetilamino sanciclina, 150 mg (0.28 mM), Pd(OAc)₂ y 10 mL de MeOH se agregan a un matraz con una barra agitadora y el sistema se desgasifica tres veces utilizando argón. Se agrega Na₂CO₃ (87 mg, 0.8 mM) disuelto en agua y argón desgasificado a través de jeringa y se agrega junto con ácido fenilborónico (68 mg, 0.55 mM) en MeOH que también se desgasifica. La reacción es seguida por HPLC durante 2 horas y luego la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. La solución se filtra, y se seca para producir una mezcla cruda. El sólido se disuelve en dimetilformamida y se inyecta sobre un sistema HPLC preparativo utilizando sílice en fase inversa C18. La fracción de producto se aísla, y el solvente se elimina en vacío para dar el producto.

7-(4'-Clorofenil) 4-Desdimetilamino Sanciclina

15 7-yodo 4-desdimetilamino sanciclina, 500 mg (0.91 mM), Pd(OAc)₂ 21 mg, y 20 mL de MeOH se agregan a un matraz con una barra agitadora y el sistema se desgasifica 3x utilizando argón. Se agrega Na₂CO₃ (293 mg, 2.8 mM) disuelto en agua y argón desgasificado a través de jeringa y se agrega junto con ácido 4-Cl-fenilborónico (289 mg, 1.85 mM) en MeOH que también se desgasifica. La reacción es seguida por HPLC durante 45 minutos y la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. La solución se filtra, y se seca para producir una mezcla cruda. El sólido se disuelve en dimetilformamida y se inyecta sobre un sistema de HPLC preparativo utilizando sílice en fase inversa C18. La fracción a 39 minutos se aísla, y el solvente se elimina en vacío para dar el producto.

7-(4'-Fluorofenil) 4-Desdimetilamino Sanciclina

20 7-yodo 4-desdimetilamino sanciclina, 200 mg (0.3 mM), Pd(OAc)₂ 8.3 mg, y 10 mL de MeOH se agregan a un matraz con una barra agitadora y el sistema se desgasifica 3x utilizando argón. Se agregan Na₂CO₃ (104 mg, 1.1 mM) (disuelto en agua) y argón (desgasificada) a través de jeringa junto con ácido 4-F-fenilborónico (104 mg, 0.7 mM) en MeOH que también se desgasifica previamente. La reacción es seguida por HPLC durante 20 minutos y la mezcla se enfría a temperatura ambiente. La solución se filtra, y se seca para producir una mezcla cruda. El sólido se disuelve en dimetilformamida y se inyecta sobre un sistema HPLC preparativo utilizando sílice en fase inversa C18. Se aísla la fracción que contiene el producto.

7-(4'-Yodo-1',3'-carboetoxi-1',3'-butadieno) 4-Desdimetilamino Sanciclina

30 7-I-4-desdimetilamino sanciclina (1.86 mmol) se disuelve en 25 mL de acetonitrilo que se desgasifica previamente y se purga con nitrógeno (tres veces). A esta suspensión se agregan Pd(OAc)₂ (20 mg, .089 mmol), CuI (10 mg, .053 mmol), (otolilo)₃P (56 mg, .183 mmol) y se purga con nitrógeno. Se agregan propiolato de etilo (1 mL) y trietilamina (1 mL) a la suspensión. La mezcla de reacción luego se calienta a 70 grados C durante dos horas. El progreso de la reacción se monitorea por HPLC. Luego se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de celita. La evaporación del solvente da el producto, que se purifica sobre HPLC preparativo.

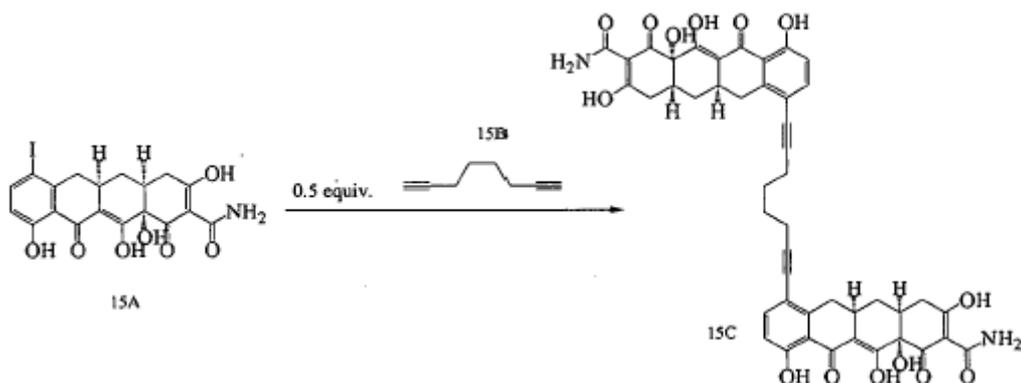
7-(2'-Cloroetenil)- 4-Desdimetilamino Sanciclina

35 A una solución/suspensión de (1 mmol) de 7-yodo 4-desdimetilamino sanciclina, 0.05 g paladato de fosfinato tetrakis trifenilo, 0.012 g paladio de acetato, 0.05 g de yoduro de cobre (I) en 10 mL de acetonitrilo, 2 mL de trietilamina y 0.5 g de trimetilsilil acetileno se agregan a temperatura ambiente. La reacción se deja proceder durante dos horas antes de que se filtra a través de un lecho de celita y se concentra. El producto crudo se purifica mediante HPLC preparativo. Las fracciones recolectadas se concentra y el residuo se toma en aproximadamente 1 mL de metanol y 2 mL de HCl metanol saturado. El producto se precipita con éter. Los sólidos se filtran y se secan bajo presión reducida.

7-(4'-aminofenil) 4-Desdimetilamino Sanciclina

45 A una solución de 200 mg de 7-(4-nitrofenil) 4-desdimetilamino sanciclina en 50 mL de metanol, se agrega 10 mg de 10% de catalizador de paladio sobre carbón. La mezcla de reacción se agita bajo 40 psi de presión de hidrógeno durante 2 horas y luego se filtra seguido por concentración. El residuo se purifica adicionalmente mediante HPLC preparativo.

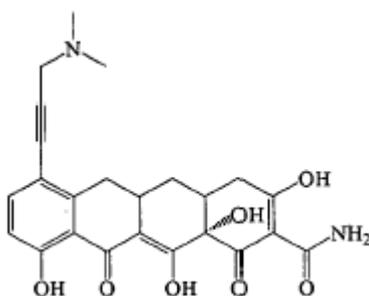
1,8-Di-7-4-Desdimetilamino Sanciclinil-1,8-Heptino



Esquema 15

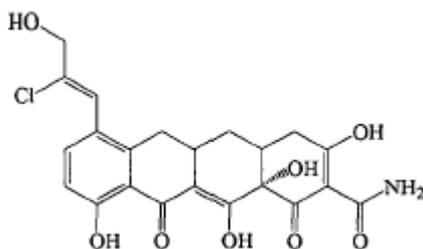
5 Un matraz se carga con 7-yodo 4-desdimetilamino sanciclina (3.0 g, 4.57 mmol, 15A), Pd(OAc)₂ (0.102 g, 0.46 mmol), CuI (0.044 g, 0.23 mmol), y P(o-Tol)₃ (0.278 g, 0.91 mmol) y los contenidos se suspenden en acetonitrilo anhidro. Después de purgar esta mezcla con dinitrógeno a 60° C (temperatura de baño), 1,7-octadiino (0.305 mL, 2.29 mmol, 15B) se agrega a esto, seguido por la adición de trietilamina. La solución se agita a 60° C durante 3h, se filtra a través de un lecho de celita, y se seca. Una solución de metanol: DMF: TFA (90:8:2) del producto (15C) se purifica sobre columna HPLC preparativo.

7-(NN-Dimetilpropinil)- 4-Desdimetilamino Sanciclina



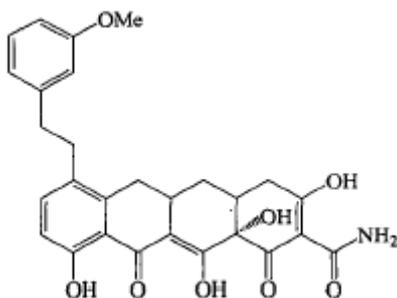
10 7-1-4-desdimetilamino sanciclina (1 gm, 1.86 mmol), tomada en 25 mL de acetonitrilo, se desgasifica y se purga con nitrógeno (tres veces). A esta suspensión se agregan Pd(OAc)₂ (20 mg, .089 mmol), CuI (10 mg, .053 mmol), (o-tolil)3P (56 mg, 0.183 mmol) y se purga con nitrógeno durante unos pocos minutos. Se agregan NN-Dimetilpropino (308 mg, 3.72 mmol) y trietilamina (1 mL) a la suspensión. La mezcla de reacción luego se calienta a 70° C durante 3 horas. El progreso de la reacción se monitorea por HPLC. Luego se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de celita. La evaporación del solvente da el producto, que luego se purifica sobre HPLC preparativo.

7-(2'-Cloro-3-Hidroxiopropenil)- 4-Desdimetilamino Sanciclina



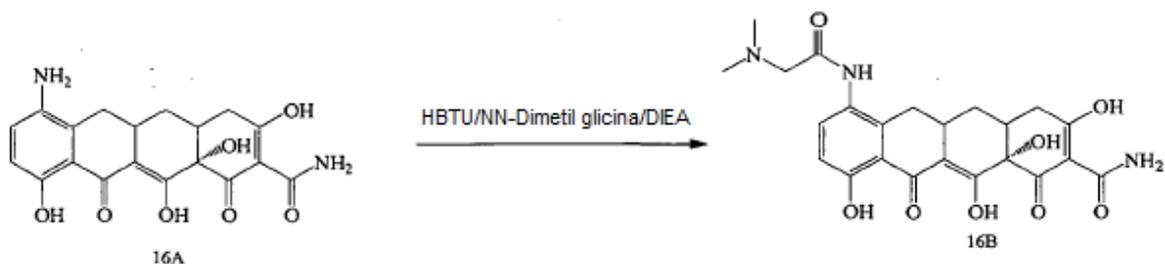
20 7-(alquinil)- 4-desdimetilamino sanciclina (100 mg) se toma en 20 ml de MeOH/HCl saturado y se agita durante 20 min. El solvente luego se evapora para dar el producto.

7-(3'-Metoxifeniletil)- 4-Desdimetilamino Sanciclina



7-(3'-Metoxifeniletinil)- 4-desdimetilamino sanciclina (1mmol)/ se toma en solución saturada de Me- OH/HCl. A esta solución se agrega 10% de Pd/C y se somete a hidrogenación a 50 psi durante 12 hrs. Luego se filtra a través de celita. El solvente se evapora, y el producto se precipita a partir de MeOH/éter de dietilo.

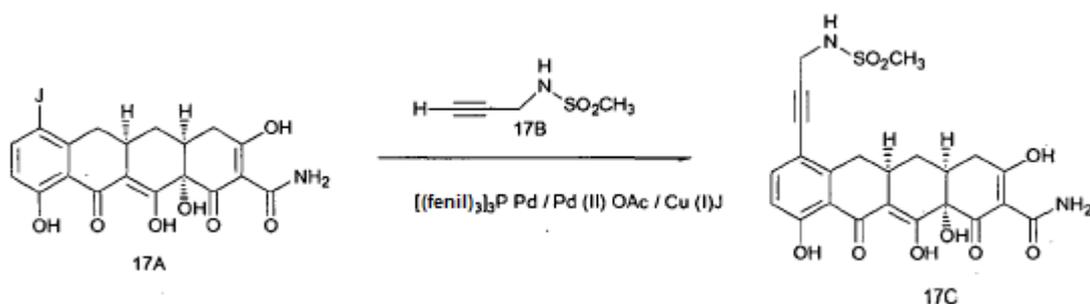
5 (2-Dimetilamino-Acetilamino)- 4-Desdimetilamino Sanciclina



Esquema 16

10 NN-Dimetilglicina (1.2 mmol) se disuelve en DMF (5 mL) y se agrega hexafluorofosfato de O-Benzotriazol-1-il-N,N,N', N',-tetrametiluronio (HBTU, 1.2 mmol). La solución luego se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente. A esta solución, se agrega 7-amino 4-desdimetilamino sanciclina (1 mmol, 16A), seguido por la adición de diisopropiletil amina (DIEA, 1.2 mmol). La reacción luego se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente, DMF, se elimina en vacío. El material crudo se disuelve en 5 mL de MeOH y se filtra utilizando autofrascos y se purifica utilizando HPLC preparativo.

15 7-(N-Metilsulfonamidopropargilamina) 4-Desdimetilamino Sanciclina

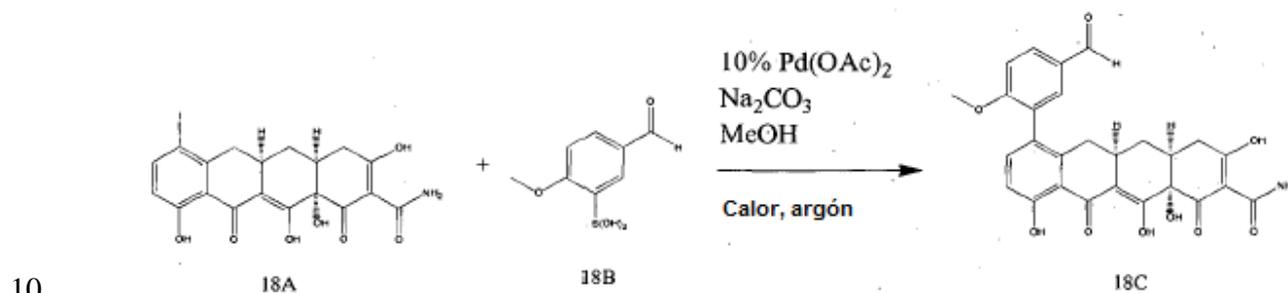


Esquema 17

20 A una mezcla de sal de mono ácido trifluoroacético de 7-yodo 4-desdimetilamino sanciclina (1 g; 1.53 mmoles, 17A), acetato de paladio II (17.2 mg; 0.076 mmoles), tetrakis trifenilfosfina paladio (176.8 mg; 0.153 mmoles), y yoduro de cobre (I) (49 mg; 0,228 mmoles) se agrega 15 ml de acetonitrilo grado reactivo en un matraz de fondo redondo de 2
25 cuellos seco limpio. La reacción se purga con un vapor lento de gas argón, con agitación, durante 5 minutos antes de la adición (en una porción como un sólido) de N-metilsulfonamidopropargil amina (17B). La sulfonamida se prepara mediante un método conocido en la técnica (J.Med.Chem 31(3) 1988; 577-82). Esta es seguida por un milímetro de trietilamina (1 ml; 0.726 mg; 7.175 mmoles) y se agita la reacción, bajo una atmósfera de argón, durante aproximadamente 1.0 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se succiona se filtra a través de una

almohadilla de tierra diatomácea y se lava con acetonitrilo. Los filtrados se reducen hasta secado bajo vacío y el residuo se trata con una solución diluida de ácido trifluoroacético en acetonitrilo para ajustar el pH a aproximadamente 2. El residuo se trata con más ácido trifluoroacético diluido en acetonitrilo, que resulta en la formación de un precipitado, que se elimina a través de filtración de succión. Los filtrados crudos se purifican utilizando HPLC de fase inversa con DVB como la fase sólida; y un gradiente de 1:1 metanol/acetonitrilo 1% de ácido trifluoroacético y 1% de ácido trifluoroacético en agua. Las fracciones adecuadas se reducen hasta sequedad bajo presión reducida y se recolecta el sólido. El producto se caracteriza por ^1H RMN, espectrograma de masa y fase inversa LC.

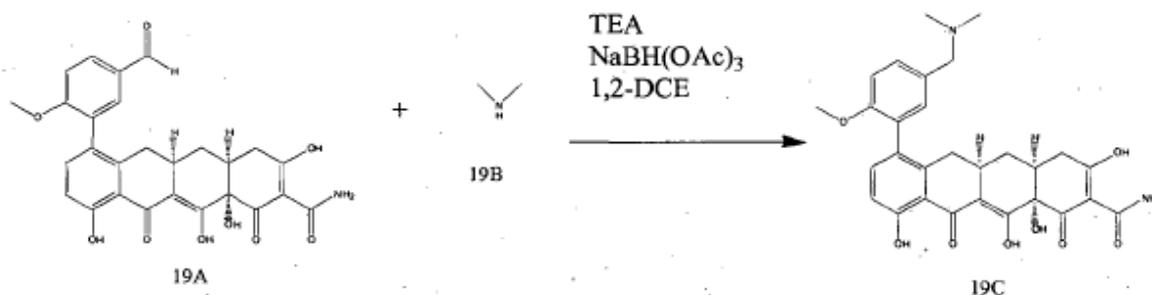
7-(2'-metoxi-5'-formilfenil) 4-desdimetilamino sanciclina



Esquema 18

15 7-yodo-4-desdimetilamino sanciclina (18A, 1g, 1.5 3mmol), Pd(OAc)_2 (34 mg, 0.153 mmol), y MeOH (50 mL) se combinan en un matraz de fondo redondo de 2 cuellos de 250 mL equipado con un condensador y tubería de argón. La solución luego se purga con argón (15min) mientras que se calienta en un baño de aceite a aproximadamente 70°C . El carbonato de sodio (482mg, 4.58mmol) se disuelve en agua (3-5 mL) y se agrega al matraz de reacción. El matraz luego se purga con argón durante otros 5 minutos. Ácido 2- Metoxi-5-formilfenil borónico (18B, 333mg, 1.83mmol) se disuelve en MeOH (5 mL) y se agrega al matraz de reacción. El matraz luego se purga de nuevo con argón durante 10 minutos. La reacción se monitorea hasta terminación dentro de 3 horas. Los contenidos del matraz se filtran a través de papel de filtro y el solvente restante se evacua. Para hacer la sal de ácido clorhídrico, el residuo se disuelve en MeOH (HCl sat.). La solución luego se filtra y el solvente se evacua. El producto luego se caracteriza por ^1H RMN, LC-MS.

20 7-(2'-Metoxi-5'-N,N'-Dimetilaminometilfenil) 4-Desdimetilamino Sanciclina



Esquema 19

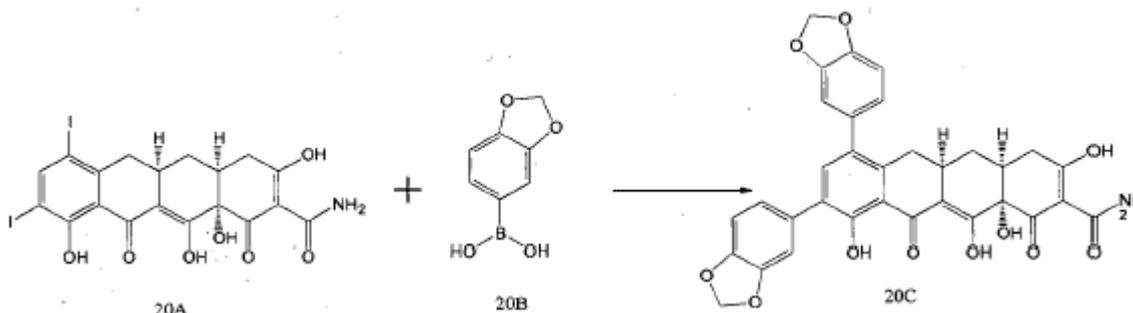
25 El aldehído (19A, 1g, 1.82mmol), dimetilamina HCl (19B, 297 mg, 3.64 mmol), trietilamina (506 μL , 3.64 mmol), y 1,2-DCE (7 mL) se combinan en un frasco de 40 mL. Los contenidos se disuelven dentro de varios minutos de agitación. Luego se agrega triacetoxiborohidruro de sodio (772 mg, 3.64 mmol) como un sólido. La reacción se monitorea por HPLC y LC-MS y se completa dentro de 3 horas. La reacción se detiene con MeOH (2 0mL) y el solvente posteriormente se evacua. El residuo se disuelve de nuevo en 3mL de DMF y se separa en una columna C-18. Las fracciones de la columna prep se secan en vacío y la sal de HCl se elabora al disolver los contenidos en metanol (HCl sat.). El solvente se reduce y el producto se obtiene y caracteriza por ^1H RMN, LC-MS, HPLC.

Ejemplo de referencia 2: Síntesis de compuestos de 4-desdimetilamino tetraciclina 7,9-sustituída

7,9-Diyodo 4-desdimetilamino sanciclina

30.0 mL de ácido sulfúrico concentrado se agrega a 1.00 g de 4-desdimetilamino sanciclina con agitación y la solución luego se enfría a 0° C. Se agrega 1.09g de N-yodosuccinimida en forma de porciones a la solución durante una hora y la mezcla de reacción se monitorea por HPLC y TLC. La mezcla de reacción se vierte en 250 mL de agua helada, y se extrae tres veces con n-butanol, y el solvente se elimina bajo presión reducida. El residuo crudo se purifica mediante HPLC preparativo proporcionando 7-yodosanciclina y 7,9-diiodosanciclina.

7,9-Bis(3,4-Metilenodioxifenil)-Sanciclina



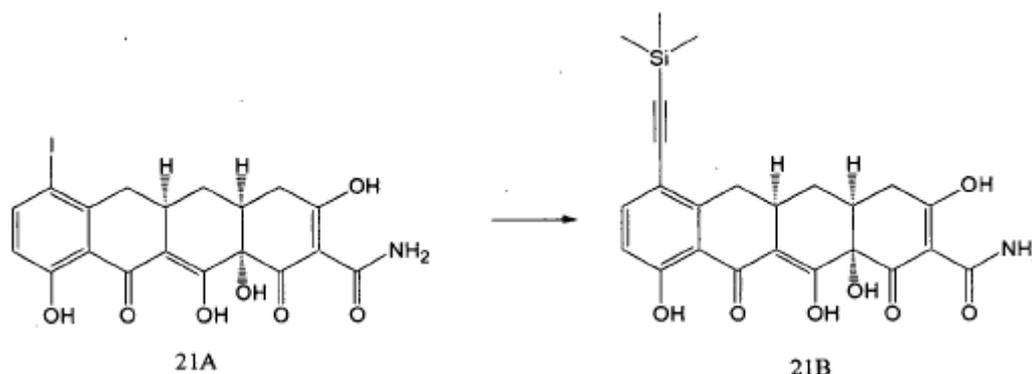
Esquema 20

0.74 mmol de 7,9-diiodo 4-desdimetilamino sanciclina (20C) y 8.3 mg (0.37 mmol) acetato de paladio se disuelven en 25 ml de metanol, bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se calienta a 60° C. Después de agitación durante diez minutos se agrega 234 mg (2.22 mmol), carbonato de sodio seguido por 246 mg (1.48 mmol) de ácido 3,4-metilenodioxifenil borónico (20B). Después de que se completa la reacción, la mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de celita y se concentra bajo presión reducida. Este producto crudo se purifica mediante cromatografía líquida preparativa utilizando una fase estacionaria C₁₈ con un eluyente A: 0.1 % de TFA en agua y eluyente B: 0.1 % de TFA en acetonitrilo.

7 Yodo 4-Desdimetilamino Sanciclina

Un gramo de 4-desdimetilamino sanciclina se disuelve en 25 mL de TFA (ácido trifluoroacético) que se enfría a 0 C (en hielo). Se agrega 1.2 equivalentes de N-yodosuccinimida (NIS) a la mezcla de reacción y se hace reaccionar durante cuarenta minutos. La reacción se elimina del baño helado y luego se deja reaccionar a temperatura ambiente durante unas cinco horas adicionales. La mezcla luego se analiza mediante HPLC y TLC, se lleva a terminación mediante la adición en forma de etapas de NIS. Después de la terminación de la reacción, el TFA se elimina en vacío y 3 mL de MeOH se agrega para disolver el residuo. La solución metanólica luego se agrega lentamente a una solución rápidamente agitada de éter de dietilo para formar un precipitado. El isómero 7-yodo de sanciclina se purifica al tratar el producto de 7-yodo con carbón activado, se filtra a través de Celita, y se elimina posteriormente el solvente en vacío para producir el compuesto isómero 7 como un sólido puro.

7-Tetrametilsililetinil-4-Desdimetilamino Sanciclina

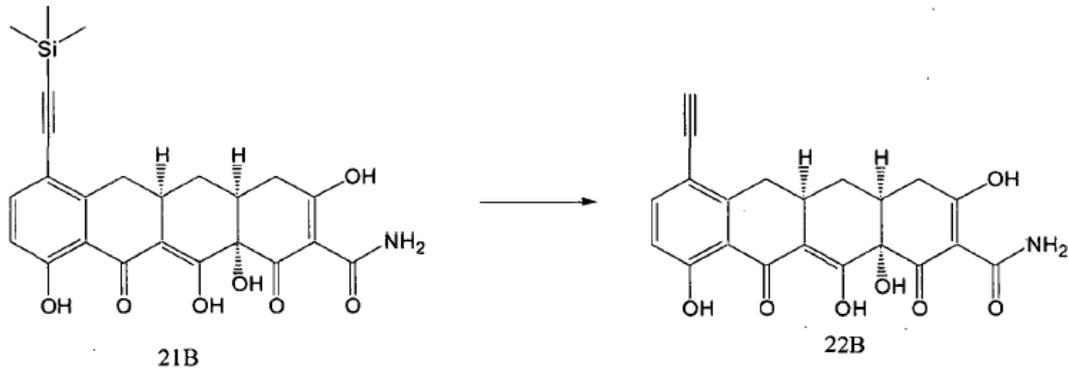


Esquema 21

A una solución de 10 mmol de trifluoroacetato de 7-yodo-4-desdimetilamino-sanciclina 500 mg de tetrakis-trifenilfosfino- paladato, 500 mg yoduro de cobre (I), 100 mg de acetato de paladio y 30 mL de trietilamina se agrega 3 ml de trimetilsililacetileno. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante dos horas luego se filtra

a través de un lecho de celita y se concentra. El material seco se recoge en metanol, y los insolubles se filtran. La solución luego se concentra para recuperar el producto (21B).

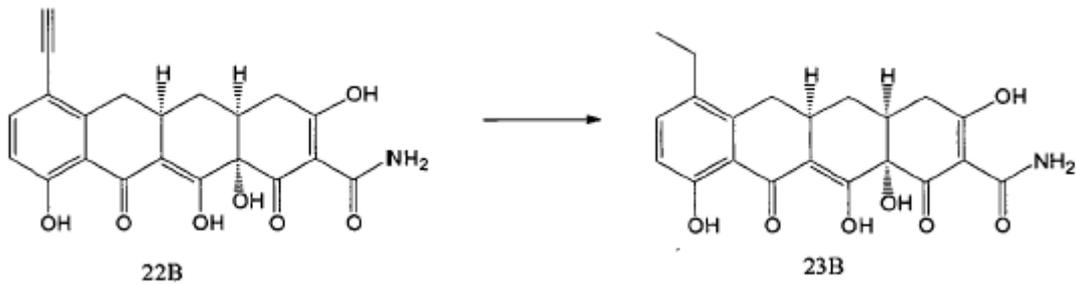
7-Etínil-4-Desdimetilamino Sanciclina



5 Esquema 22

7-Tetrametilsililetínil-4-desdimetilamino-sanciclina (21B) se disuelve en 300 ml de metanol, y se agita a 40° C con 6.8 g de carbonato de potasio. Cuando no se detecta material de partida por HPLC (~ 3 horas), la mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo/agua y los sólidos se eliminan por filtración. La estructura del alquino (22B) se confirma mediante LCMS. 22B luego se utiliza sin purificación adicional en la siguiente etapa.

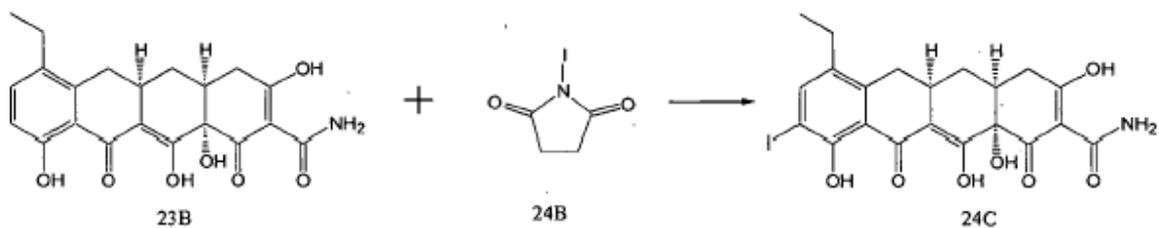
10 7-etil-4-desdimetilamino Sanciclina



Esquema 23

15 10% de catalizador de paladio sobre carbón (1 g) se agrega a 7-etil 4-desdimetilamino sanciclina (22B) en un solvente de ácido clorhídrico y metanol saturado. La mezcla se coloca en un hidrogenador bajo 50 psi de presión de hidrógeno. Después de que la reacción se completa, el catalizador se filtra, y la solución resultante se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía líquida preparativa utilizando una fase estacionaria C₁₈ con eluyente A: 0.1% de TFA en agua y eluyente B: 0.1% de TFA en acetonitrilo. Las fracciones limpias combinadas se concentran y se agrega ácido clorhídrico e isopropanol saturado. El producto crudo se precipita mediante adición de éter de dietilo y se filtra.

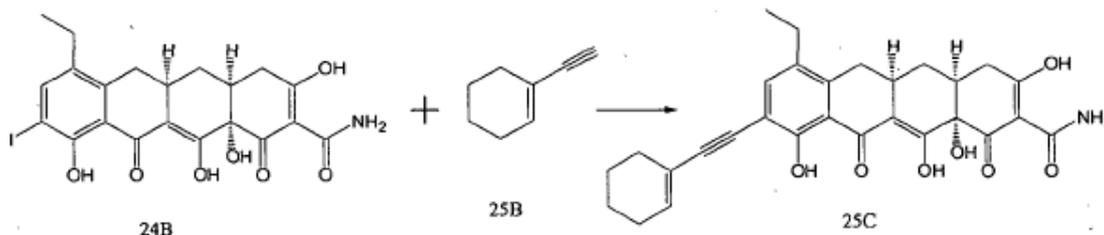
20 7-Etil-9-Yodo-4-Desdimetilamino Sanciclina



Esquema 24

- 5 7-Etil-4-desdimetilamino sanciclina (23B, 6.7 mmol, 3.2 g) se disuelve en 75 ml de ácido metanosulfónico a temperatura ambiente. Se agrega N-yodo succinimida (24B, 13.5 mmol, 3.05 g) durante dos horas en 6 porciones. Después de dos horas se agrega éter de dietilo, y el precipitado se filtra y se seca. El producto crudo se purifica mediante cromatografía líquida preparativa utilizando una fase estacionaria C₁₈ con eluyente A: 0.1% de TFA en agua y eluyente B: 0.1% de TFA en acetonitrilo.

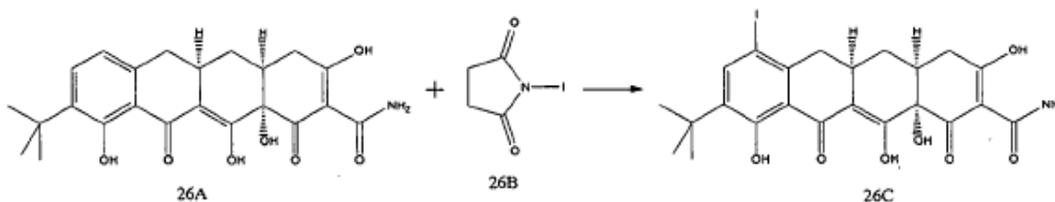
7-Etil-9-Ciclohexeniletinil-4-Desdimetilamino Sanciclina



Esquema 25

- 10 A una solución de 7-etil-4-desdimetilamino sanciclina (1.13 mmol), 50 mg de tetrakis-trifenilfosfina-paladato, 50 mg de yoduro de cobre (I), 10 mg de acetato de paladio y 3 ml de trietilamina se agrega 0.1 ml de ciclohexenil-acetileno. La mezcla de reacción se agita a 60° C durante una hora, se filtra a través de un lecho de celita y se concentra. El material seco se disuelve en metanol y se filtra. La solución luego se concentra y se purifica utilizando cromatografía líquida preparativa. La cromatografía líquida preparativa utiliza una fase estacionaria C₁₈ con eluyente A: 0.1% de TFA en agua y eluyente B: 0.1% de TFA en acetonitrilo.

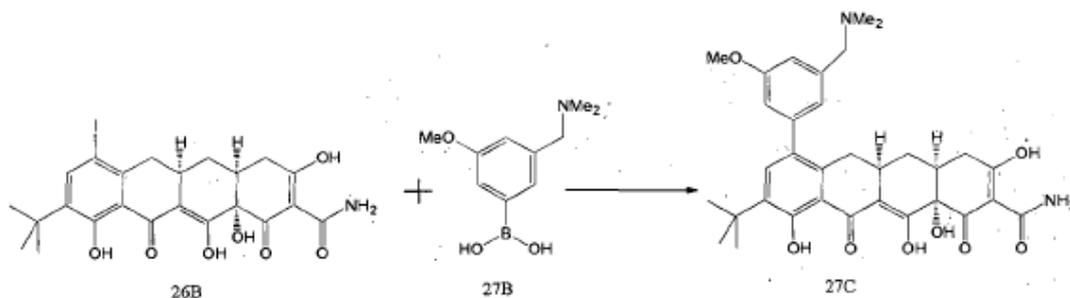
- 15 7-Yodo-9-t-Butil-4-Desdimetilamino Sanciclina



Esquema 26

- 20 9-t-butil-4-desdimetilamino sanciclina (26A, 1.13 g, 2 mmol) se disuelve en 5 ml de ácido metanosulfónico (0.448, 2 mmol). Se agrega N-yodosuccinimida (26B) a temperatura ambiente durante una hora en cuatro porciones. El producto (26C) se precipita con éter de dietilo, se filtra y se utiliza en otra reacción sin purificación adicional.

7-(2-Metoxi-5-Dimetilaminometilfenil)-9-t-Butil-4-Desdimetilamino Sanciclina



Esquema 27

- 25 7-Yodo-9-t-butil-4-desdimetilamino sanciclina (26B, 710 mg, 1.0 mmol) y acetato de paladio (22.4 mg, 0.1 mmol) se disuelven en 25 ml de metanol bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregan carbonato de cesio (3.25 g, 10 mmol) y ácido 2-metoxi-5-dimetilaminometilfenil-borónico (27B, 0.435 g, 0.15 mmol). La mezcla de reacción se agita a 60 °C durante dos horas y luego se filtra a través de un lecho de celita y se concentra bajo presión reducida. El producto

crudo se purifica mediante cromatografía líquida preparativa utilizando una fase estacionaria C₁₈ en eluyente A: 0.1% de TFA en agua y eluyente B: 0.1% de TFA en acetonitrilo.

Ejemplo de referencia 3: Preparación de compuestos de 4-desdimetilamino tetraciclina 9-sustituida

Preparación de 9-yodo 4-desdimetilamino minociclina

- 5 A 200 ml de 97% de ácido metanosulfónico se agrega lentamente, a temperatura ambiente, en forma de porciones [56.56 mM] de sal de clorhidato de 4- desdimetilamino minociclina. La solución oscura luego se agita a temperatura ambiente mientras que se agrega [38 g; 169.7 mM] de N-yodosuccinimida, en seis porciones iguales durante un tiempo de 3.0 horas. La reacción se monitorea a través de LC analítico, observando la desaparición del material de partida.
- 10 La reacción se detiene lentamente en 2L de agua enfriada con hielo que contiene [17.88 g; 1134.1 mM] de tiosulfato de sodio con agitación rápida. Este enfriamiento se agita durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente. La capa acuosa luego se extrae con 6x200ml de acetato de etilo antes la capa acuosa se vertió sobre [259.8 g; 3.08 M] de hidrógeno carbonato de sodio que contiene 300 ml de n-butanol. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con 4x250ml de n-butanol. Las fracciones orgánicas se combinan y se lavan con 3x250ml de agua y una vez con 250 ml de solución salina saturada. La fase orgánica resultante se reduce hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se suspende en metanol (~ 600 ml) y el gas HCl anhidro se burbujea en esta mezcla hasta que ocurre la solución. Esta solución se reduce hasta sequedad bajo presión reducida. Los filtrados se reducen a sequedad bajo presión reducida. El material resultante se tritura con 300 ml de éter de metilo y t-Butilo se aísla mediante filtración. Este material se vuelve a disolver en 300 ml de metanol y se trata con 0.5 g de carbón de madera, se filtra y los filtrados se reducen hasta sequedad bajo presión reducida. El material es de nuevo en forma de polvo bajo metil t-butil éter, aislado mediante filtración por succión y se lava adicionalmente con éter, y finalmente con hexanos. El material se seca al vacío para dar el producto.

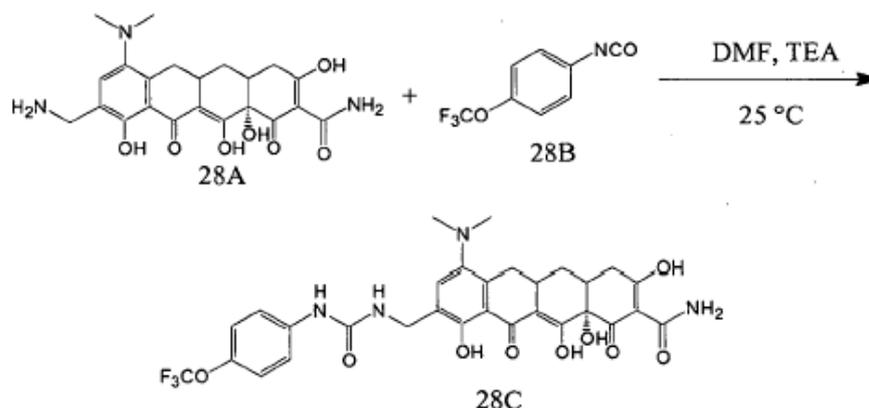
Procedimiento general para la preparación de Compuestos de 9-alquiniil 4-desdimetilamino minociclina

- 25 1 mmol de 9-yodo 4-desdimetilamino minociclina, 50 mg de tetrakis trifenilfosfinato paladato, 12 mg de acetato de paladio, 32 mg de yoduro de cobre (I) se disuelven/suspenden en 10 ml de acetonitrilo. Se agregan 2 a 5 mL de trietilamina y 3 a 5 mmol de derivado de alquiniil 4-desdimetilamino minociclina. La mezcla de reacción se agita vigorosamente entre temperatura ambiente a 70° C. El tiempo de reacción es 2-24 horas. Cuando la reacción se completa la suspensión oscura se filtra a través de un lecho de celita y se concentra. El producto crudo se purifica mediante HPLC prep. Las fracciones combinadas se concentran y toman en ~1 ml de metanol. Se agrega ~3 ml de HCl metanol saturado, y el producto se precipita con éter.

Procedimiento General para la Preparación de Compuestos de 9-Aril 4-Desdimetilamino Minociclina

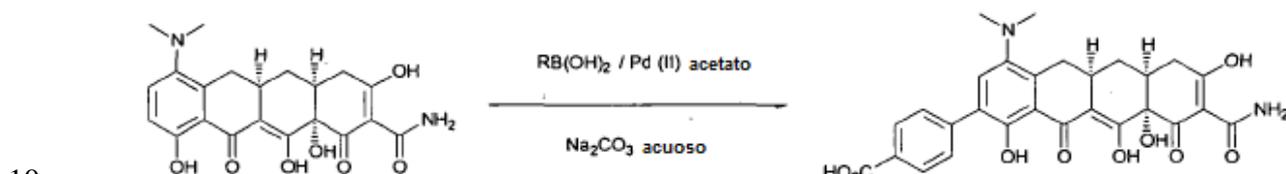
- 35 0.15 mmol de 9-yodo 4-desdimetilamino minociclina, PdOAc (3.2mg), 229 µl de Na₂CO₃ 2M y 2 equivalentes de ácido fenil borónico se disuelven/suspenden en 10 ml de metanol. El matraz de reacción se purga con argón y la reacción se corren durante un mínimo de cuatro horas o hasta que el monitoreo de HPLC muestra el consumo del material de partida y/o la aparición de productos. La suspensión se filtra a través de celita, y se somete a purificación mediante HPLC prep sobre una columna de divinilbenceno.

9-(4-Trifluorometoxifenilureido)-Metil Minociclina



5 A 3 mL de dimetilformamida se agrega 150 mg (0.25 mmol) de triclorhidrato de 9-metil amino 4-desdimetilamino minociclina y 67 mL (0.50 mmol) de trietilamina a 25° C. Con agitación, 75 mL (0.50 mmol) de 4-trifluorometoxifenilisocianato se agrega y la mezcla de reacción resultante se agita a 25°C durante dos horas. La reacción se monitorea por HPLC analítico (columna C18 Luna de fase inversa 4.6 x 50 mm, 5 minutos de gradiente lineal 1-100% de regulador B, un regulador A esta agua con 0.1 % de ácido trifluoroacético, el regulador B es acetonitrilo con 0.1 % de ácido trifluoroacético). Luego de terminación, la reacción se detiene con 1 mL de agua y el pH se ajusta a aproximadamente 2.0 con HCl concentrada. La solución se filtra y el compuesto se purifica mediante HPLC preparativo.

9-(4'Carboxi fenil) 4-Desdimetilamino Minociclina



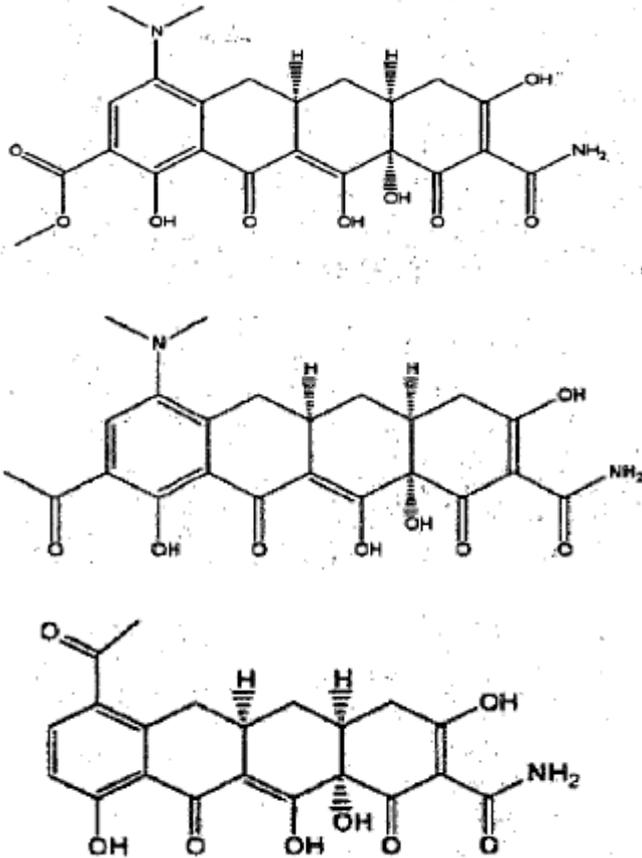
Esquema 29

15 en un recipiente de reacción seco, limpio, se coloca 9-yodo 4-desdimetilamino minociclina [0.762 mmoles] sal de bis HCl, acetato paladio (II) [17.2 mg; 0.076 mmoles] junto con 10 ml del metanol grado reactivo. La solución se purga inmediatamente, con agitación, con una corriente de gas argón durante aproximadamente 5 minutos. El recipiente de reacción se lleva a reflujo y se agrega de forma secuencial a través de jeringa solución de carbonato de potasio 2M [1.91 ml; 3.81 mmoles], seguido por una solución de ácido p-carboxifenil borónico [238.3 mg; 1.53 mmoles] en 5 ml de DMF reactivo. Estas soluciones se desgasifican previamente con gas argón durante aproximadamente 5 minutos.

20 La reacción se calienta durante 45 minutos, el progreso se monitorea a través de HPLC de fase inversa. La reacción se succiona se filtra a través de una almohadilla de tierra diatomácea y la almohadilla se lava con DMF. Los filtrados se reducen a un aceite bajo vacío y el residuo se trata con éter de t-butilmetilo. El material crudo se purifica a través de HPLC de fase inversa sobre DVB utilizando un gradiente de agua y metanol/acetonitrilo que contiene 1.0% de ácido trifluoroacético.

REIVINDICACIONES

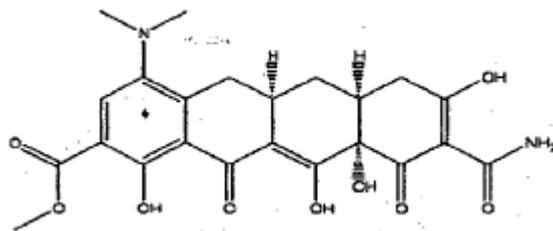
1. Un compuesto de tetraciclina sustituido seleccionado del grupo que consiste de



5

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de tetraciclina sustituido de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



10

3. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, para uso en un método para tratar un estado sensible a tetraciclina en un sujeto.

4. El compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 3, en donde dicho estado sensible a tetraciclina es esclerosis múltiple o artritis reumatoide.

5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, y un portador farmacéuticamente aceptable.

15

6. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para uso en un método para bloquear el flujo de salida de la tetraciclina, dicho método comprende administrar una cantidad efectiva de dicho compuesto de tal manera que se bloquea el flujo de salida de la tetraciclina.