

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 332**

51 Int. Cl.:

C07H 17/08 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2010 E 10747071 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 2435460**

54 Título: **Compuestos cetólicos que tienen actividad antimicrobiana**

30 Prioridad:

27.05.2009 IN MU13072009

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

25.02.2016

73 Titular/es:

**WOCKHARDT LIMITED (100.0%)
D-4, MIDC Industrial Area Chikalthana
Aurangabad 431210, IN**

72 Inventor/es:

**TRIVEDI, BHARAT KALIDAS y
PATEL, MAHESH VITHALBHAI**

74 Agente/Representante:

ZUAZO ARALUZE, Alexander

ES 2 561 332 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).

COMPUESTOS CETÓLIDOS QUE TIENEN ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA**DESCRIPCIÓN****5 Campo de la invención**

La invención se refiere a un compuesto cetólido de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo que tienen actividad antimicrobiana. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención y da a conocer métodos de tratamiento o prevención de infecciones microbianas con el compuesto de la invención.

Antecedentes de la invención

Los cetólidos, una familia muy conocida de agentes antimicrobianos, son derivados macrólidos de anillos de 14 miembros semisintéticos, caracterizados por la presencia de una función ceto en la posición 3 en lugar del resto de L-cladinoso presente en el anillo de macrolactona.

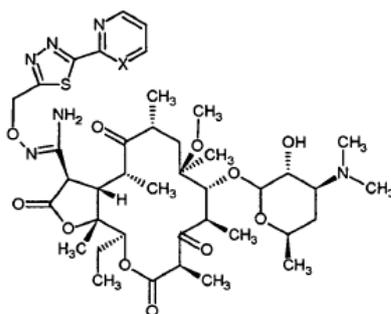
La telitromicina se describe en la patente estadounidense n.º 5.635.485 y en Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9(21), 3075-3080. Otros cetólido, cetroomicina (ABT 773) y otros se dan a conocer en la solicitud PCT n.º WO 98/09978, y en J. Med. Chem. 2000, 43, 1045.

La patente estadounidense n.º 6.900.183 describe cetólidos de 11,12- γ -lactona que tienen el C-21 de la lactona sustituido con derivados de amino o ciano. Las solicitudes de patente tales como el documento U.S. 2004/0077557 y las publicaciones PCT WO 02/16380, WO 03/42228, WO 03/072588 y WO 04/16634 dan a conocer cetólidos de 11,12- γ -lactona. La solicitud PCT n.º WO 08/023248 en tramitación junto con la presente da a conocer varios macrólidos y cetólidos.

Los compuestos cetólidos de la invención que portan un tiadiazol-heteroarilo en la cadena lateral son agentes antimicrobianos útiles. Los compuestos de la invención han mostrado una potencia inesperadamente superior frente a las bacterias Gram positivas, incluyendo las cepas resistentes a macrólidos y cetólidos. Notablemente, los compuestos de la invención se caracterizan por una eficacia oral superior en el tratamiento de infecciones microbianas resistentes.

Sumario de la invención

La invención se refiere a compuestos cetólidos de fórmula I,



Fórmula I

40 en la que

X es CH o N; y

45 las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I y un portador, diluyente o excipientes del mismo farmacéuticamente aceptables.

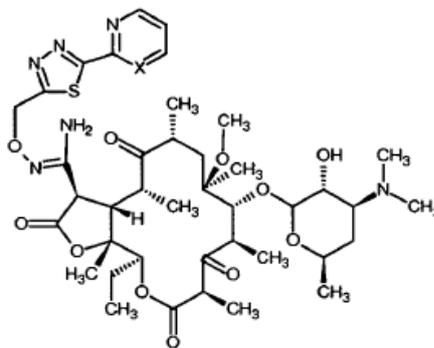
50 La invención da a conocer además un método de tratamiento o prevención de una infección microbiana, empleando un compuesto de fórmula I.

A continuación en la descripción se exponen los detalles de una o más realizaciones de la invención. Otras características, objetos y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción y las

reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

- 5 En un aspecto general, se proporcionan compuestos cetólidos de fórmula I



Fórmula I

- 10 en la que

X es CH o N; y

las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

Descripción de los términos:

Se usan las siguientes definiciones, a menos que se describan de otro modo.

- 20 El término "sal farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento se refiere a una o más sales de la base libre de la invención que presentan la actividad farmacológica deseada de la base libre y que no son indeseables ni biológicamente ni de otro modo. Las sales son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son acordes a una razón riesgo/beneficio razonable. Se conocen bien en la técnica sales farmacéuticamente aceptables.
- 25 Por ejemplo, S. M. Berge, *et al.* describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977), incorporado al presente documento como referencia. Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la invención, o por separado haciendo reaccionar la función de base libre con un ácido adecuado. Estas sales pueden obtenerse a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Ejemplos de orgánicos ácidos son ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. También están incluidas las sales con diversos aminoácidos tales como alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico,
- 30 glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina o los isómeros ópticamente activos de los mismos o las mezclas racémicas de los mismos o dipéptidos, tripéptidos y polipéptidos derivados de las unidades de monoaminoácido de los mismos.

- 35 Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oleato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares.

- 45 También puede prepararse la sal de un resto de ácido en el compuesto haciéndolo reaccionar con una base adecuada. Estas sales adecuadas son las de las bases inorgánicas u orgánicas. Bases inorgánicas tales como KOH, NaOH, Ca(OH)₂, Al(OH)₃. Las sales de bases orgánicas de aminas básicas tales como etilamina, trietilamina, dietanolamina, etilendiamina, guanidina o aminas heterocíclicas tales como piperidina, hidroxietilpirrolidina, hidroxietilpiperidina, morfolina, piperazina, N-metilpiperazina y similares o aminoácidos básicos tales como isómeros ópticamente puros y racémicos de arginina, lisina, histidina, triptófano y similares.

50

Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato,

fosfato, nitrato, (alquil inferior)sulfonato y arilsulfonato.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa aquella cantidad de compuesto(s) activo(s) o agente(s) farmacéutico(s) que provocan la respuesta biológica o farmacológica en un tejido, sistema, animal o ser humano buscada por un investigador, veterinario, doctor u otro médico clínico, respuesta que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o el trastorno que esté tratándose. La cantidad específica de compuesto(s) activo(s) o agente(s) farmacéutico(s) necesaria para provocar la respuesta biológica o farmacológica dependerá de varios factores, incluyendo pero sin limitarse a la enfermedad o el trastorno que esté tratándose, el/los compuesto(s) activo(s) o agente(s) farmacéutico(s) que esté(n) administrándose, el método de administración y el estado del paciente. El término "tratamiento" a menos que se indique de otro modo, incluye el tratamiento o la prevención de una infección microbiana tal como se proporciona en el método de la presente invención.

El término "infección/infecciones microbiana(s)" incluye pero no se limita a infecciones bacterianas que pueden estar provocadas por bacterias Gram positivas, Gram negativas, bacterias aerobias, anaerobias, bacterias atípicas o protozoos que pueden tratarse o prevenirse mediante la administración de antibióticos tales como los compuestos de la invención. Tales infecciones bacterianas e infecciones protozoarias y trastornos relacionados con tales infecciones incluyen los siguientes: neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, amigdalitis y mastoiditis relacionadas con infección por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* o *Peptostreptococcus* spp.; faringitis, fiebre reumática y glomerulonefritis relacionadas con infección por *Streptococcus pyogenes*, estreptococos de los grupos C y G, *Clostridium diphtheriae* o *Actinobacillus haemolyticum*; infecciones de las vías respiratorias relacionadas con infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones de la piel y tejidos blandos sin complicaciones, abscesos y osteomielitis, y fiebre puerperal relacionados con infección por *Staphylococcus aureus*, estafilococos negativos para coagulasa (es decir, *S. epidermidis*, *S. hemolyticus*, etc.), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, grupos C-F de estreptococos (estreptococos de colonias diminutas), estreptococos del grupo viridans, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium* spp. o *Bartonella henselae*; infecciones agudas de las vías urinarias sin complicaciones relacionadas con infección por *Staphylococcus saprophyticus* o *Enterococcus* spp.; uretritis y cervicitis; y enfermedades de transmisión sexual relacionadas con infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum* o *Neisseria gonorrhoeae*; enfermedades provocadas por toxinas relacionadas con infección por *S. aureus* (intoxicación alimentaria y síndrome de choque tóxico) o estreptococos de los grupos A, B, y C; úlceras relacionadas con infección por *Helicobacter pylori*; síndromes febriles sistémicos relacionados con infección por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con infección por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis y dacriocistitis relacionada con infección por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* o *Listeria* spp.; enfermedad diseminada por *Mycobacterium avium complex* (MAC) relacionada con infección por *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare*; gastroenteritis relacionada con infección por *Campylobacter jejuni*; protozoos intestinales relacionados con infección por *Cryptosporidium* spp.; infección odontogénica relacionada con infección por estreptococos del grupo viridans; tos persistente relacionada con infección por *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con infección por *Clostridium perfringens* o *Bacteroides* spp.; y aterosclerosis relacionada con infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*. Infecciones bacterianas e infecciones protozoarias y trastornos relacionados con tales infecciones que pueden tratarse o prevenirse en animales incluyen los siguientes: enfermedades respiratorias bovinas relacionadas con infección por *P. haem.*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis* o *Bordetella* spp. o *Haemophilus* spp.; o protozoos (es decir, *Coccidia*, *Cryptosporidia*, etc.); mastitis de las vacas lecheras relacionada con infección por *Staph. aureus*, *Strep. uberis*, *Strep. agalactiae*, *Strep. dysgalactiae* o *Enterococcus* spp.; enfermedad respiratoria porcina relacionada con infección por *A. pleuro.*, *P. multocida* o *Mycoplasma* spp.; *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella* o *Serpulina hyodysinteriae*; inflamación de las pezuñas de las vacas relacionada con infección por *Fusobacterium* spp.; verrugas pilosas de las vacas relacionadas con infección por *Fusobacterium necrophorum* o *Bacteroides nodosus*; conjuntivitis infecciosa de las vacas relacionada con infección por *Moraxella bovis*; aborto prematuro en vacas relacionado con infección por protozoos (es decir, *Neosporium*); infecciones de la piel y tejidos blandos en perros y gatos relacionadas con infección por *Staph. epidermidis*, *Staph. intermedius*, *Staph. neg.* para coagulasa o *P. multocida*; e infecciones dentales o bucales en perros y gatos relacionadas con infección por *Alcaligenes* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas* o *Prevotella*.

Los compuestos de la invención incluyen:

(11S,21R)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-{oxicarbonil-[E-amino-(2-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-5-il-metil)oxi-imino-metilen]}-eritromicina A; y

(11S,21R)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-{oxicarbonil-[E-amino-(2-(pirimidin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-5-il-metil)oxi-imino-metilen]}-eritromicina A.

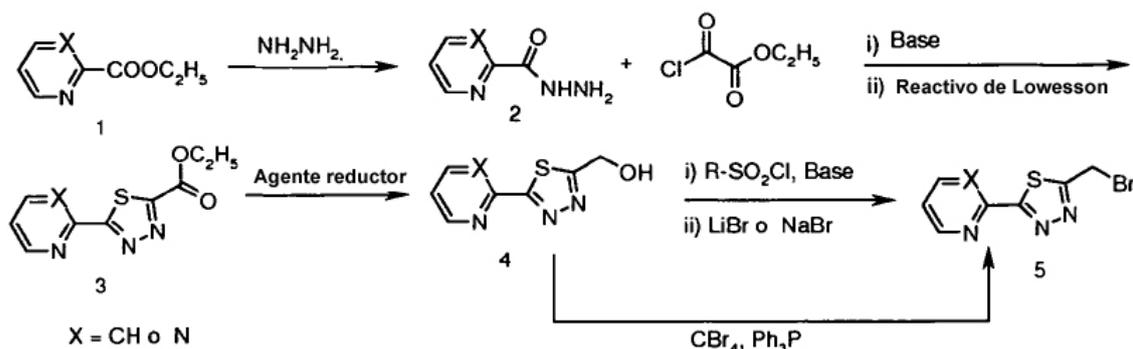
En una realización, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos cetólidos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los siguientes esquemas describen la preparación de los compuestos de fórmula I de la invención. Todos los materiales de partida se preparan mediante procedimientos que conocería bien un experto habitual en la química orgánica.

- 5 El procedimiento de preparación de compuestos cetólicos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluye las siguientes dos etapas.

Etapla I) Procedimiento para la síntesis de cadena lateral

Esquema 1

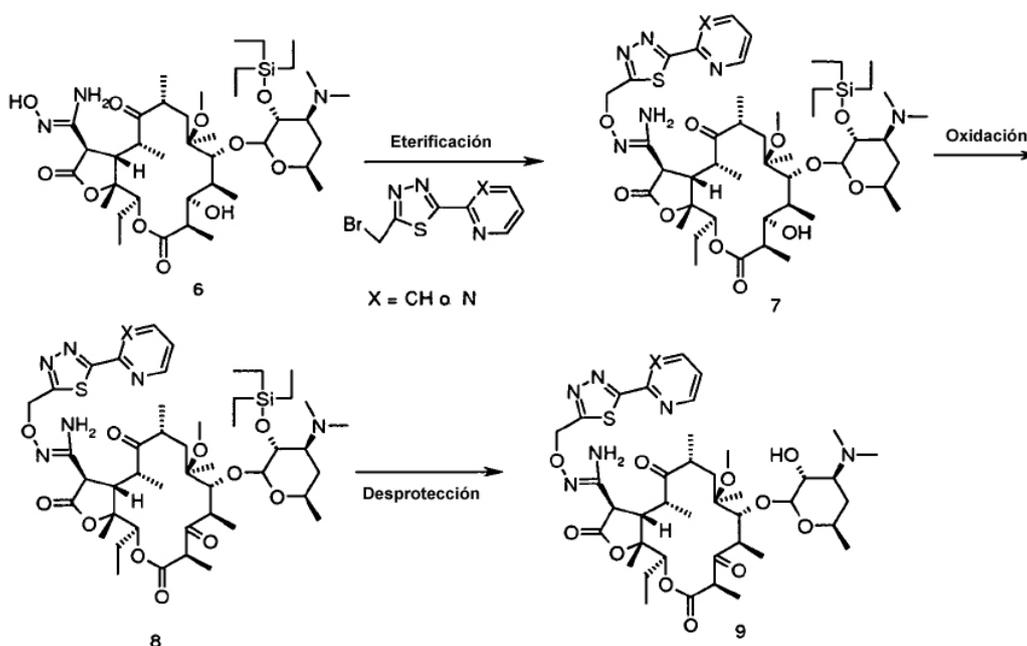


10 Tal como se detalla en el esquema 1, se hace reaccionar éster alquílico de ácido 2-piridin o 2-pirimidin-carboxílico 1 con hidrazina en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol o agua o una mezcla de los mismos, a una temperatura que oscila entre 20° y 100°C para proporcionar el compuesto 2 correspondiente. El compuesto (2) se trata con mono éster etílico de cloruro de oxalilo en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina o piridina en un disolvente adecuado tal como diclorometano o dicloroetano o cloroformo o tetrahidrofurano (THF) o una mezcla de los mismos, a una temperatura que oscila entre -5°C y 50°C, tras lo cual el disolvente se cambia opcionalmente a un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano o tolueno o xileno una mezcla de los mismos, y la mezcla de reacción se trata con reactivo de Lawesson a una temperatura que oscila entre 30° y 140°C, para proporcionar el compuesto de éster alquílico de ácido heteroaril-1,3,4-tiadiazolil-carboxílico 3 correspondiente. El compuesto 3 se hace reaccionar con un agente reductor tal como borohidruro de sodio o borohidruro de litio en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol o tetrahidrofurano (THF) o agua o una mezcla de los mismos, a una temperatura que oscila entre -5°C y 50°C, preferiblemente de 0°C a 35°C para proporcionar el compuesto de heteroaril-1,3,4-tiadiazolil-metanol 4 correspondiente.

25 El compuesto 4 se hace reaccionar con cloruro de alquil o arilsulfonilo tal como cloruro de metanosulfonilo o cloruro de p-tolilsulfonilo en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina o piridina en un disolvente adecuado tal como diclorometano o dicloroetano o cloroformo o tetrahidrofurano (THF) o una mezcla de los mismos, a una temperatura que oscila entre -10°C y 40°C, para proporcionar el éster de alquil o arilsulfonato de heteroaril-1,3,4-tiadiazolilmetanol correspondiente, que se hace reaccionar adicionalmente con bromuro de litio o bromuro de sodio, en un disolvente adecuado tal como acetona o 2-butanona, a una temperatura que oscila entre 40°C y 80°C, para proporcionar el compuesto de bromuro de heteroaril-1,3,4-tiadiazolil-metilo 5 correspondiente. Opcionalmente, el compuesto de bromuro de heteroaril-1,3,4-tiadiazolil-metilo 5 se prepara haciendo reaccionar el compuesto de heteroaril-1,3,4-tiadiazolil-metanol 4 con tetrabromuro de carbono junto con un reactivo de fosfina tal como trifetilfosfina, tritolilfosfina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano o dicloroetano o cloroformo a una temperatura que oscila entre -10°C y 40°C.

Etapla II) Procedimiento para la síntesis de cetólido

Esquema 2



Tal como se detalla en el esquema 2, (11S,21R)-2'-O-trietilsilil-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-12,11-
 5 {oxicarbonil-[(E-amino(hidroxiimino)metil)]-eritromicina A (6) preparada según el procedimiento descrito en la
 solicitud PCT n.º WO 08/023248 A2, se hace reaccionar con un bromuro de (pirimidinil/piridil)-1,3,4-tiadiazolil-metilo
 apropiado en presencia de una base orgánica adecuada tal como base de hidruro de potasio o terc-butóxido de
 potasio o hexametildisilazano de potasio o base inorgánica tal como hidróxido de potasio sin o con catalizador de
 10 transferencia de fase tal como éter 18-corona-6 o bromuro de tetrabutilamonio en un disolvente adecuado tal como
 benceno o tolueno o xileno, a una temperatura que oscila entre -10°C y 50°C, para proporcionar el compuesto
 eterificado 7.

El compuesto 7 se oxida tratándolo en condiciones habituales usando o bien especies oxidantes de Corey-Kim o
 bien con el reactivo de peryodinano de Dess-Martin, en un disolvente adecuado tal como diclorometano o
 15 dicloroetano o cloroformo, a una temperatura que oscila entre -50°C y 10°C, para proporcionar un compuesto
 cetólido protegido con 2'-2'-O-trietilsililo 8. El compuesto 8 se hace reaccionar entonces con un agente de
 desprotección de sililo tal como piridina-fluoruro de hidrógeno, fluoruro de tetrabutilamonio, ácido clorhídrico, en un
 disolvente adecuado tal como acetonitrilo o tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura que oscila entre 0°C y
 40°C, para proporcionar el compuesto cetólido 9 de la invención.

En otro aspecto, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende compuestos
 20 cetólidos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un portador, diluyente o excipiente
 farmacéuticamente aceptable para los mismos. Tal como se usa en el presente documento, un componente
 "farmacéuticamente aceptable" de este tipo es uno que es adecuado para su uso con seres humanos y / o animales
 sin excesivos efectos secundarios adversos (tales como toxicidad, irritación y respuesta alérgica) acorde con una
 25 razón riesgo/beneficio razonable.

En una realización específica de la invención, las composiciones farmacéuticas contienen una cantidad
 terapéuticamente eficaz de los compuestos cetólidos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los
 30 mismos descritos en esta memoria descriptiva tal como se describió anteriormente en el presente documento, en
 asociación con un portador, diluyente o excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente otros
 componentes terapéuticos.

Para el fin de esta invención, las composiciones farmacéuticas contienen los compuestos de la invención, en una
 35 forma que va a administrarse en mezcla con un portador farmacéutico seleccionado con respecto a la vía de
 administración pretendida y la práctica farmacéutica convencional. Portadores adecuados que pueden usarse son,
 por ejemplo, diluyentes o excipientes tales como cargas, extensores, aglutinantes, emolientes, agentes
 humectantes, disgregantes, agentes tensioactivos y lubricantes que se emplean habitualmente para preparar tales
 fármacos dependiendo del tipo de forma de dosificación.

Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar al paciente una dosificación eficaz de

los compuestos de la invención. Por ejemplo, pueden emplearse formas de administración oral, rectal, vaginal, parenteral (subcutánea, intramuscular, intravenosa), nasal, transdérmica, tópica y similares. Las formas de dosificación adecuada incluyen comprimidos, pastillas, polvos, trociscos, dispersiones, disoluciones, suspensiones, emulsiones, cápsulas, preparaciones inyectables, parches, pomadas, cremas, lociones, champús, y similares.

Aún en otro aspecto de la invención, se da a conocer a método para el tratamiento o la prevención de infecciones microbianas en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto cetólido de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los compuestos de la invención han mostrado una potencia inesperadamente superior frente a las bacterias Gram positivas, incluyendo las cepas resistentes a macrólidos y cetólidos específicas.

Notablemente, los compuestos de la invención se caracterizan por una eficacia oral superior en el tratamiento de infecciones microbianas resistentes.

La dosis profiláctica o terapéutica de los compuestos cetólidos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el tratamiento agudo o crónico de la enfermedad variará con la gravedad del estado que vaya a tratarse y la vía de administración. Además, la dosis, y quizás la frecuencia de dosis, también variará según la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. En general, el intervalo de dosis diaria total para los compuestos de la invención, para los estados descritos en el presente documento, es de desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 5000 mg. Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos tal como resultará evidente para los expertos en la técnica.

Además, se indica que el médico clínico o doctor que trata sabrá cómo y cuándo interrumpir, ajustar o terminar la terapia junto con la respuesta del paciente individual.

El término paciente tal como se usa en el presente documento se entiende que significa aves, peces y mamíferos, por ejemplo, seres humanos, gatos, perros, caballos, ovejas, vacas, cerdos, corderos, ratas, ratones y cobayas.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que se proporcionan meramente a modo de ejemplo de la invención y no limitan el alcance de la invención. Determinadas modificaciones y equivalentes resultarán evidentes para los expertos en la técnica y se pretende que estén incluidos dentro del alcance de la invención.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos describen en detalle la síntesis química de algunos de los compuestos representativos de la presente invención. Los procedimientos son ilustraciones, y no debe interpretarse que la invención está limitada por las reacciones químicas y condiciones que expresan. No se ha realizado ningún intento por optimizar los rendimientos obtenidos en estas reacciones, y resultará obvio para el experto en la técnica que variaciones en los tiempos de reacción, las temperaturas, los disolventes y/o los reactivos podrían aumentar los rendimientos.

Ejemplo 1: (11S,21R)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-{oxicarbonil-[E-amino-(2-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-5-il-metil)oxi-imino-metilen]}-eritromicina A:

Etapa 1: Eterificación:

A la disolución con agitación de hidruro de potasio (4,50 g, suspensión al 30% en aceite mineral), se le añadió éter 18-corona-6 (1,0 g) y (11S,21R)-2'-O-trietilsilil-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-12,11-{oxicarbonil-[(E-amino(hidroxiimino) metil]}-eritromicina A (25 g) en tolueno (500 ml) seguido por 2-(5-bromometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-piridina (9,78 g) a una temperatura de 30°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se extinguió la mezcla de reacción añadiendo disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (250 ml X 2). Se separaron las fases. Se evaporó la fase orgánica combinada a vacío para proporcionar un producto de la etapa 1 en 16,0 g (52%) como un sólido blanquecino.

$$EM = (m/z) = 961,3 (M+1)$$

Etapa 2: Oxidación:

A la disolución con agitación de N-clorosuccinimida (16,62 g) en diclorometano (200 ml) se le añadió sulfuro de dimetilo (15,31 ml) a -15°C. Se agitó la mezcla de reacción a -15°C durante 30 min. Se añadió el producto de la etapa 1 (16 g) disuelto en diclorometano (200 ml) a la mezcla de reacción a -40°C. Se agitó la mezcla de reacción resultante a una temperatura de -40°C durante 3 h. Se añadió trietilamina (60 ml) y se agitó durante la noche a 30°C. Se vertió la mezcla de reacción en disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y se separaron las fases. Se secó sobre Na₂SO₄ la fase orgánica combinada y se evaporó a vacío para proporcionar una masa en bruto que se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (acetona al 15%:hexano) para proporcionar

cetólido protegido con 2'-O-trietilsililo como compuesto de la etapa 2 en una cantidad de 13,55 g (84%) como una espuma blanca tras cromatografía en columna de gel de sílice.

Masas: m/z: 959,4 (M+1)

5

Etapa 3: Desprotección:

Se agitó la mezcla del producto de la etapa 2 (13,5 g) y disolución de HF al 70%-piridina (0,800 ml) en acetonitrilo (150 ml) a 30°C durante 2 h bajo atmósfera de N₂. Se añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 15 minutos. Se evaporó la mezcla hasta una cuarta parte de su volumen a vacío. Se agitó la suspensión resultante con agua (50 ml) para proporcionar precipitación y se filtró el sólido con succión. Se lavó la torta húmeda con agua seguido por dietil éter. Se secó a vacío a 60°C para proporcionar el compuesto cetólido de la invención en una cantidad de 9,5 g (80%) como un sólido blanquecino.

15 P.f. = 208,5°C (mediante DSC)

Masas: m/z: 845,3 (M+1).

20 Pureza mediante HPLC: 94,41% (isómero individual) a un tiempo de retención de 11,92 minutos (sistema de HPLC: columna: ACE 5 C18, 250x4,6 mm, fase móvil: una mezcla de tampón acetato de amonio 0,05 M (pH ajustado a 5,5 mediante ácido acético) y acetonitrilo en una razón de 60:40, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, longitud de onda de 215 nm, tiempo de ejecución de 40 minutos, muestra preparada en 1 mg/ml en una mezcla de acetonitrilo-agua 1:1.

25 Las siguientes preparaciones ilustran la preparación de materiales de partida usados en la síntesis del ejemplo 1.

Preparación 1: 2-(5-Bromometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-piridina:

Etapa 1: Hidrazida del ácido piridin-2-carboxílico:

30 Se agitó una mezcla de piridin-2-carboxilato de etilo (90 g) e hidrato de hidrazina (60 g) en etanol (400 ml) a 80°C a lo largo de un periodo de 4 h. Se evaporó el disolvente y para proporcionar una masa en bruto. Se agitó la masa con dietil éter y se filtró la suspensión y se lavó la torta húmeda con una pequeña cantidad de etanol (50 ml) para proporcionar el compuesto del título en una cantidad de 76 g (93%) como un sólido blanco.

35 Masas: m/z: 138,0 (M+1)

Etapa 2: 2-(5-Etoxicarbonil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-piridina:

40 A una mezcla de hidrazida del ácido piridin-2-carboxílico (76 g), trietilamina (155 ml) en diclorometano (600 ml) se le añadió éster monoetílico de cloruro de oxalilo (80 g) a lo largo de un periodo de 0,5 h a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Se monitorizó la reacción mediante CCF. Se extinguió la reacción mediante la adición de agua (100 ml), se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con disolución acuosa de bicarbonato de sodio (100 ml). Se evaporó la fase orgánica a vacío para proporcionar una masa en bruto en una cantidad de 110 g. A una masa en bruto en tetrahidrofurano (500 ml) se le añadió reactivo de Lowesson (208 g) y se agitó la mezcla a 60°C a lo largo de un periodo de 4 h. Se evaporó el disolvente y se trituró la masa en bruto con mezcla de diclorometano-éter. Se filtró la suspensión y se lavó la torta húmeda con una pequeña cantidad de metanol (100 ml) para proporcionar el compuesto del título en una cantidad de 45 g (35% tras 2 etapas) como un sólido blanquecino.

50 Masas: m/z: 236,0 (M+1)

¹H-RMN: (400 MHz, CDCl₃): 1,36 (t, 3H), 4,32 (q, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,60 (d, 1H).

Etapa 3: 2-(5-Hidoximetil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-piridina:

55 A una mezcla de 2-(5-etoxicarbonil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-piridina (8 g), en etanol (80 ml) se le añadió borohidruro de sodio (2,51 g) en lotes a 30°C. Se agitó a 30°C a lo largo de un periodo de 2 h. Se monitorizó la reacción mediante CCF. Se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar una masa en bruto. A la masa en bruto se le añadió agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (200 ml X 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en una cantidad de 6,1 g (92%). Se usó tal cual sin purificación durante la siguiente reacción.

60 Masas: m/z: 194,0 (M+1)

65 ¹H-RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 4,88 (d, 2H), 6,24 (s a, 1H, intercambiable), 7,55 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,69 (d, 1H).

Etapa 4: 2-(5-Metanosulfoniloximetil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-piridina:

A una mezcla de 2-(5-hidroxiometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-piridina (6 g) y trietilamina (13,1 ml) en diclorometano (150 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (5,31 g) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C a lo largo de un periodo de 1 h. Se extinguió la reacción mediante la adición de agua y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada con disolución acuosa de bicarbonato de sodio seguido por agua y se evaporó a vacío para proporcionar el compuesto del título en una cantidad de 7,5 g (88%) como un aceite.

Masas: m/z: 272,0 (M-1)

Etapa 5: 2-(5-Bromometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-piridina:

Se agitó a reflujo una mezcla de 2-(5-metanosulfoniloximetil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-piridina (7,5 g), bromuro de litio (3,84 g) en acetona (75 ml) a lo largo de un periodo de 1 h. Se monitorizó la reacción mediante CCF. Se evaporó la mezcla de reacción a vacío para proporcionar una masa en bruto. Se agitó la masa en bruto con agua helada para proporcionar una suspensión. Se filtró el sólido con succión para proporcionar el compuesto del título en una cantidad de 6,5 g (92%) como un sólido de color pardo claro.

Masas: m/z: 255,0 (M+1)

¹H-RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 5,16 (s, 2H), 7,59 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,70 (d, 1H).

Ejemplo 2: (11S,21R)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-{oxicarbonil-[E-amino-(2-(pirimidin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-5-il-metil)oxi-imino-metilen]}-eritromicina A.

Etapa 1: Eterificación:

Usando los procedimientos descritos en la etapa 1 del ejemplo 1 y usando (11S,21R)-2'-O-trietilsilil-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-12,11-{oxicarbonil-[(E-amino(hidroxiimino)metil]}-eritromicina A (2,5 g) y 2-(5-bromometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-pirimidina (0,9 g) en lugar de 2-(3-bromometil-isoxazol-5-il)-pirimidina, se obtuvo el compuesto de la etapa 1 en una cantidad de 2,4 g (78,4%) como un sólido.

Masas: m/z: 962,4 (M+1)

Etapa 2: Oxidación:

Usando los procedimientos descritos en la etapa 2 del ejemplo 1 y usando el compuesto de la etapa 1 del ejemplo 3 (12 g) se obtuvo el compuesto cetólido como producto de la etapa 2 en una cantidad de 6,4 g (53,5%) como un sólido blanco tras cromatografía en columna de gel de sílice.

Masas: m/z: 960,3 (M+1)

Etapa 3: Desprotección:

Usando los procedimientos descritos en la etapa 3 del ejemplo 1 y usando el compuesto de la etapa 2 del ejemplo 2 (6,4 g) se obtuvo el compuesto cetólido de la invención en una cantidad de 4,5 g (79,8%) como un sólido blanquecino.

P.f. = 158-160°C

Masas: m/z: 846,3 (M+1)

Pureza mediante HPLC: 93,94% (isómero individual) a un tiempo de retención de 12,83 minutos (sistema de HPLC: columna: ACE C18, 25 cm, fase móvil: una mezcla de tampón acetato de amonio 0,05 M (pH ajustado a 7,0 mediante ácido acético) y acetonitrilo en una razón de 65:35, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, longitud de onda de 260 nm, tiempo de ejecución de 50 minutos, muestra preparada en 1 mg/ml en una mezcla de acetonitrilo-agua 1:1.

Las siguientes preparaciones ilustran la preparación de materiales de partida usados en la síntesis del ejemplo 2.

Preparación 2: 2-(5-Bromometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-pirimidina:

Etapa 1: Hidrazida del ácido pirimidin-2-carboxílico:

Se agitó una mezcla de pirimidin-2-carboxilato de etilo (100 g) e hidrato de hidrazina (50 ml) en etanol (500 ml) a 30°C a lo largo de un periodo de 14 h. Se filtró la suspensión con succión y se lavó la torta húmeda con una pequeña cantidad de etanol (25 ml) seguido por dietil éter (50 ml) para proporcionar el compuesto del título en una cantidad

de 80 g (88%) como un sólido blanco.

Masas: m/z: 139,0 (M+1)

5 $^1\text{H-RMN}$: (400 MHz, DMSO- d_6): 4,60 (s a, 2H, intercambiable), 7,64 (t, 1H), 8,91 (d, 2H), 10,00 (s a, 1H, intercambiable)

Etapa 2: 2-(5-Etoxicarbonil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-pirimidina:

10 A una mezcla de hidrazida del ácido pirimidin-2-carboxílico (50 g), trietilamina (75 ml) en tetrahidrofurano (1,5 l) se le añadió éster monoetilico de cloruro de oxalilo (52,20 g) a lo largo de un periodo de 0,5 h a de 10°C a 15°C. Se permitió que se calentase la mezcla de reacción y se agitó durante 0,5 h a 30°C. A la mezcla de reacción se le añadió reactivo de Lowesson (219 g) a 40° y se puso la mezcla a reflujo a lo largo de un periodo de 4 h. Se enfrió la
15 mezcla de reacción hasta 30°C y se filtró con succión. Se concentró el filtrado para proporcionar un residuo que se agitó con acetato de etilo (500 ml). Se filtró la suspensión con succión y se lavó la torta húmeda con una pequeña cantidad de acetato de etilo (25 ml) para proporcionar el compuesto del título en una cantidad de 30 g (35% tras 2 etapas) como un sólido blanco.

Masas: m/z: 237,0 (M+1)

20 $^1\text{H-RMN}$: (400 MHz, CDCl_3): 1,49 (t, 3H), 4,58 (m, 2H), 7,46 (t, 1H), 8,94 (d, 2H).

Etapa 3: 2-(5-Hidoximetil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-pirimidina:

25 A una mezcla de 2-(5-etoxicarbonil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-pirimidina (30 g), en etanol acuoso al 1% (500 ml) se le añadió borohidruro de sodio (5,0 g) en lotes a de 25° a 30°C. Se agitó a 30°C a lo largo de un periodo de 3 h. Se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar una masa en bruto. A la masa en bruto, agua (ml), se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en una cantidad de 15 g (60%) como un sólido de color amarillo pálido.

30 Masas: m/z: 195,0 (M+1)

Etapa 4: 2-(5-Metanosulfoniloximetil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-pirimidina:

35 A una mezcla de 2-(5-hidroximetil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-pirimidina (15 g) y trietilamina (22 ml) en diclorometano (250 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (7,2 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C a lo largo de un periodo de 1 h. Se extinguió la reacción mediante la adición de agua y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (200 ml X 2). Se lavó la fase orgánica combinada con disolución acuosa de bicarbonato de sodio seguido por agua y se evaporó a vacío para proporcionar el compuesto del título en una cantidad de 20,1 g (cuantitativo) como un aceite.

Masas: m/z: 273,0 (M+1)

Etapa 5: 2-(5-Bromometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-pirimidina:

45 Se agitó a reflujo una mezcla de 2-(5-metanosulfoniloximetil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-pirimidina (15 g), bromuro de litio (6,4 g) en acetona (100 ml) a lo largo de un periodo de 4 h. Se evaporó la mezcla de reacción a vacío para proporcionar una masa en bruto. Se agitó la masa en bruto con agua helada para proporcionar una suspensión. Se filtró el sólido con succión para proporcionar el compuesto del título en una cantidad de 9,2 g (66%) como un sólido de color pardo claro.

Masas: m/z: 259,0 (M+2)

55 $^1\text{H-RMN}$: (400 MHz, CDCl_3): 4,87 (s, 2H), 7,43 (t, 1H), 8,91 (d, 2H).

Tal como se indicó anteriormente, los compuestos de la invención son útiles como antimicrobianos. Los compuestos de la invención son activos frente a las cepas resistentes a macrólidos y cetólidos de bacterias Gram positivas. Se llevaron a cabo los siguientes experimentos para determinar la potencia de los compuestos de la invención frente a bacterias Gram positivas. A continuación se tabulan los resultados de los experimentos.

60 Protocolos biológicos:

Evaluación de cetólidos

65 Se evaluaron las actividades antibacterianas de compuestos cetólidos de la invención mediante la determinación de la concentración inhibidora mínima (CIM) según el método de dilución en agar de CLSI convencional. Los medios

usados para el precultivo y el cultivo principal fueron caldo de tripticasa y soja (Difco) y medio de Mueller Hinton (Difco), respectivamente. Se complementó el agar de Mueller Hinton con el 5% de sangre de oveja para estreptococos y neumococos, y con hemoglobina así como NAD (nicotinamida adenina dinucleótido) para *Haemophilus influenzae*, respectivamente. Se diluyeron los cultivos durante la noche con solución salina tampona (pH 7,2) hasta la densidad celular final célula de 5×10^6 - 10^7 UFC/ml, y se aplicó cada suspensión bacteriana con un replicador (inoculador de múltiples puntos de Denley, R.U.) sobre una serie de placas de agar de Mueller-Hinton que contenían agentes antibacterianos a diversas concentraciones. El inóculo final era de aproximadamente 10^4 UFC/mancha. Se incubaron las placas durante 18 h a 37°C. Se definió la CIM como la menor concentración de un agente antibacteriano que inhibe el desarrollo de crecimiento microbiano visible sobre el agar.

Resultados

Actividad antibacteriana: *S. pyogenes* sensible y resistente a macrólidos (pruebas de CIM)

N.º de ejemplo	<i>S. pyogenes</i>			
	Ery Susc.(801)	ermTR (810/806)	HLermB (3530)	mefA (806/763)
1	0,015	0,015	0,5	0,06
2	0,007	0,015	0,25	0,06
Telitromicina	0,03	0,03	16,0	0,06

Nota: HL es resistencia de alto nivel

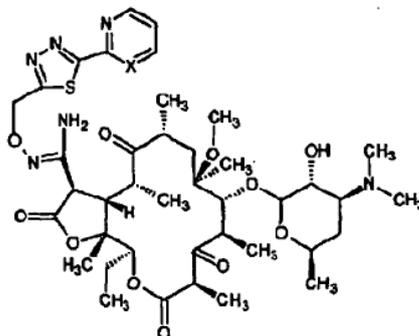
Actividad antibacteriana: *S. pneumoniae* sensible y resistente a macrólidos (pruebas de CIM)

N.º de ejemplo	<i>S. pneumoniae</i>			
	Ery Susc.(49619)	ermB (786)	HL-ermB (3773)	mefA (772)
1	0,007	0,06	1,0	0,06
2	0,007	0,06	1,0	0,25
Telitromicina	0,007	0,5	4,0	1,0

Nota: HL es resistencia de alto nivel

REIVINDICACIONES

1. Compuestos cetólidos de fórmula I,



Fórmula I

en la que

X es CH o N; y

las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos cetólidos según la reivindicación 1, que se componen de; (11S,21R)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-{oxicarbonil-[E-amino-(2-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-5-il-metil)oxi-imino-metilen]}-eritromicina A; y (11S,21R)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-{oxicarbonil-[E-amino-(2-(pirimidin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-5-il-metil)oxi-imino-metilen]}-eritromicina A.
3. Compuesto cetólido según la reivindicación 1 ó 2, para su uso en el tratamiento o la prevención de infecciones microbianas.
4. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o un compuesto según la reivindicación 2, en asociación con un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, para su uso en el tratamiento o la prevención de infecciones microbianas.
6. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o compuesto según la reivindicación 2, para su uso como medicamento.