

República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0622174-2 A2**

(22) Data de Depósito: 12/12/2006  
(43) Data da Publicação: 27/12/2011  
(RPI 2138)



(51) *Int.Cl.:*  
C07H 17/00  
A61K 31/7042  
A61P 19/02

(54) **Título:** COMPOSTO, PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(73) **Titular(es):** Zambon S.P.A.

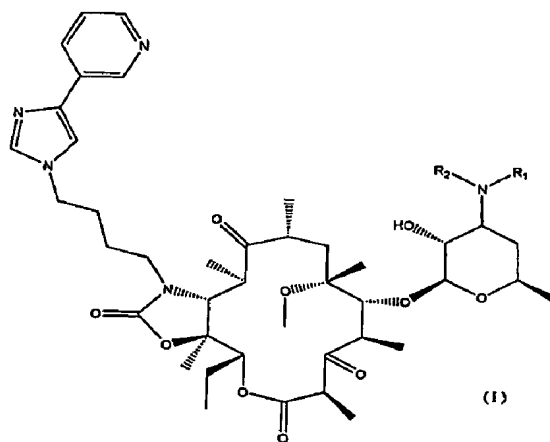
(72) **Inventor(es):** Andrea Mereu, Ermanno Moriggi, Franco Pellacini, Mauro Napoletano

(74) **Procurador(es):** Momsen, Leonardos & Cia

(86) **Pedido Internacional:** PCT IB2006054776 de 12/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/072034 de 19/06/2008

(57) **Resumo:** COMPOSTO, PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. A presente invenção se refere a derivados de macrolídeos da fórmula (1) em que  $R_1$  e  $R_2$  tem os significados dados na descrição; em que são dotados com atividade anti-inflamatória e são substancialmente isentos de propriedades antibióticas, para sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos e para composições farmacêuticas que os contêm como ingrediente ativo.



“COMPOSTO, PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO,  
E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

Descrição

A presente invenção se refere à macrolídeos com atividade  
5 anti-inflamatória e, mais particularmente se refere à cetolídeos de 3'amida  
com atividade anti-inflamatória, para sais farmaceuticamente aceitáveis dos  
mesmos e para composições farmacêuticas que os contém como um  
ingrediente ativo. É sabido que vários antibióticos, em particular a classe de  
macrolídeos com 14 átomos com base em eritromicina, são dotados com  
10 propriedades anti-inflamatórias além de sua atividade antibacteriana [Clin.  
Immunother., (1996), 6, 454 - 464].

A eritromicina é um macrolídeo natural (The Merck Index, 13<sup>a</sup>  
edição, N° 3714, página 654) que tem exibido um uso clínico muito amplo no  
tratamento de infecções causadas pela bactéria Gram-positiva, poucas  
15 bactérias Gram-negativas ou micoplasmas.

O interesse da comunidade científica tem recentemente se  
voltado em direção as atividades anti-inflamatórias e imunomodulatórias da  
eritromicina e derivados (Journal of Antimicrobial Chemotherapy, (1998), 41,  
Suppl. B, 37 - 46).

20 Verificou-se que os macrolídeos são efetivos no tratamento de  
patologias inflamatórias tais como, panbronquiolite, [Thorax, (1997), 52, 915  
- 918], asma brônquica [Chest, (1991), 99, 670 - 673] e fibrose cística [The  
Lancet, (1998), 351, 420].

Verificou-se que a atividade in vitro dos macrolídeos são  
25 particularmente efetivas na modulação das funções metabólicas de diversas  
células do sistema imune tais como neutrófilos [The Journal of Immunology,  
(1997), 159, 3395 - 4005] e linfócitos T [Life Sciences, (1992), 51, PL 231 -  
236] e na modulação de mediadores de inflamação tais como interleucina-8  
(IL,8) [Am. J. Respir. Crit. Care Med., (1997), 156, 266 - 271] ou

interleucina-5 (IL-5) [pedidos de patente EP 0 775 489 e EP 0 771 564 em nome de Taisho Pharmaceutical Co., Ltd].

Neutrófilos em particular, são a primeira linha da célula recrutada no sítio de infecção ou da lesão do tecido nos estágios iniciais de uma resposta inflamatória.

Uma acumulação não fisiológica de neutrófilos no tecido inflamado, sua ativação, a liberação subsequente de proteases e o aumento na produção de metabólitos de oxigênio reativos caracteriza umas poucas formas de resposta inflamatória que, mais frequentemente, se degeneram dentro de condições patológicas.

Além disso, embora os neutrófilos sejam essenciais na defesa imune e no processo inflamatório, sabe-se que eles estão envolvidos em patologias derivadas da maioria de condições inflamatórias crônicas e lesões de reperfusão isquêmica (Inflamação e febre; Viera 'Stvrtinova, Jan Jakubovsky e Ivan Hulin; Academic Electronic Press, 1995).

O mesmo documento descreve patologias para as quais a influência da funcionalidade reduzida dos neutrófilos durante sua gênese e/ou desenvolvimento é confirmada: dentre estes, deve-se mencionar arteriosclerose, danos de reperfusão isquêmica, artrite reumatóide, psoríases, vasculite e glomerulonefrite com base autoimune, doença de Crohn e inflamações pulmonárias crônicas tal como ARDS (síndrome de aflição respiratória adulta).

COPD (doença pulmonar obstrutiva crônica) é uma patologia crônica caracterizada pela inflamação e destruição gradual do tecido pulmonar causada pela presença maciça de neutrófilos ativados com a liberação consequente de metaloproteases e um aumento na produção de radicais de oxigênio [Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1996, 153, 530 - 534] [Chest, 2000, 117 (2 Suppl.), 10S - 14S].

A administração de macrolídeos para indivíduos asmáticos é acompanhada por uma redução na hipersecreção e hiper-sensibilidade bronquial conseqüente a sua interação antioxidativa e anti-inflamatória com fagócitos e em particular com neutrófilos; esta interação é contudo para  
5 impedir muitos lipídios bioativos, envolvidos na patogênese de asma brônquica, de realizarem sua atividade desestabilizante da membrana pró-inflamatória (Inflammation, Vol. 20, Nº 6, 1996).

O tratamento com eritromicina, com doses baixas por períodos longos, é descrito como sendo efetivo na redução da hipersensibilidade  
10 bronquial no caso de pessoas que padecem de asma (Miyatake H. et al Chest, 1991, 99, 670 - 673, já citado).

Em outro estudo, é demonstrado que o mesmo tratamento, no caso de pessoas que padecem de COPD, pode reduzir significativamente a frequência e o risco de exacerbação causado por infecções respiratórias  
15 agudas. (CHEST 2001, 120, 730 - 733).

Os resultados obtidos não são atribuíveis à atividade antibiótica dos macrolídeos, mas a inibição da expressão e liberação de citocinas.

Este tratamento, de acordo com o artigo mencionado acima  
20 deveria preferivelmente ser restrito a pacientes com alto risco de exacerbação de COPD por conta do risco em potencial do desenvolvimento de cepas patogênicas resistentes.

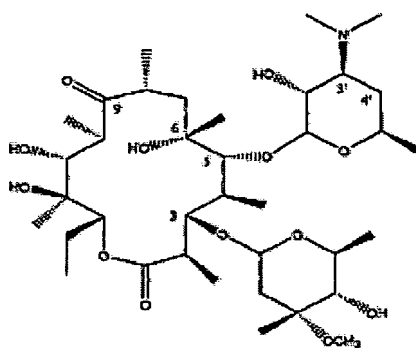
A eficácia terapêutica em particular dos macrolídeos em patologias em que fármacos anti-inflamatórios convencionais, por exemplo,  
25 corticosteróides, provaram ser ineficientes [Thorax, (1997), 52, 915 - 918, já citado] justifica o interesse apreciável com relação a esta nova classe em potencial de anti-inflamatórios.

Entretanto, o fato de que macrolídeos padrão tem uma atividade potente antibacteriana não permite seu uso amplo no tratamento

crônico de processos inflamatórios não causados por microorganismos patogênicos; a razão para isto é que isto pode dar lugar ao desenvolvimento rápido de cepas resistentes.

5 Seria por esse motivo desejável ter novas substâncias disponíveis com uma estrutura de macrolídeos que mostrasse atividade anti-inflamatória e que fosse simultaneamente isenta de propriedades antibióticas.

Para uma clareza maior, a fórmula de eritromicina é dada, na qual é indicado o número adotado no presente pedido de patente.



10 Diversas classes de derivados de eritromicina com atividade antibacteriana são descritas na literatura.

Em particular, a telitromicina (The Merck index, 13<sup>a</sup> edição, N° 9199, página 1627) é um derivado semi-sintético de eritromicina A e é a primeira molécula que pertence a uma nova família de agentes antibacterianos de espectro amplo intimamente relacionada com os macrolídeos, que são conhecidos como cetolídeos.

15 A telitromicina é usada como uma segunda escolha de tratamento em infecções comunitárias adquiridas baseadas em cepas resistentes a macrolídeos e resistentes a penicilina, em particular pelo grupo streptococcus beta hemolítico do grupo A e é também ativa contra bactéria intracelular e atípica.

20 O pedido de patente WO 99/16779 em nome de Abbott Laboratories descreve diversas classes de cetolídeos com base em eritromicina modificados na posição 3' e substituídos por 6-O, e a sais e

ésteres dos mesmos, com atividade antibacteriana.

A literatura descreve também diversas classes de derivados de eritromicina com atividade anti-inflamatória.

Por exemplo, os pedidos de patentes europeias mencionados acima em nome de Taisho reivindicam derivados de eritromicina modificados nas posições 3, 9, 11 e 12, como inibidores potentes da síntese da IL-5.

O uso de eritromicina como um agente anti-inflamatório que age reduzindo a liberação de interleucina-1 através da inibição da glicoproteína de mamíferos mdx-P é reivindicado no pedido de patente WO 92/16226 em nome de Smith-Kline Beecham Corporation.

O pedido de patente WO 00/42055 em nome do presente requerente descreve macrolídeos de 3'-desdimetilamino-9-oxima dotados com atividade anti-inflamatória e perda de atividade antibiótica.

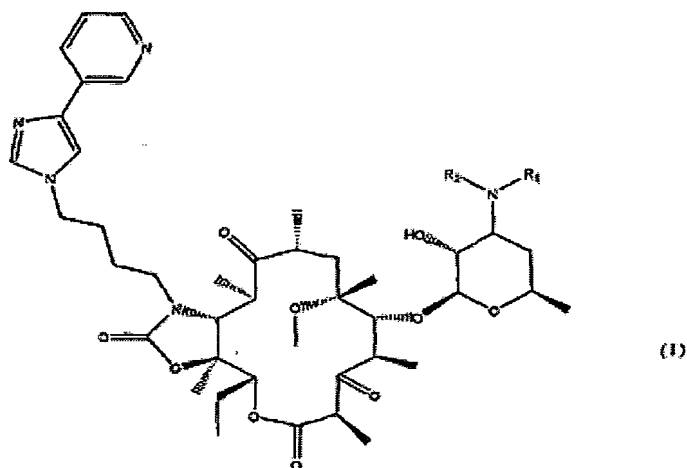
O pedido de patente WO 04/013153 em nome do presente requerente descreve derivados de macrolídeos isentos de cladinose na posição 3, os quais são dotados com atividade anti-inflamatória.

O pedido de patente WO 04/039821 em nome do presente requerente descreve 9a-azalídeos isentos de cladinose na posição 3, os quais são dotados com atividade anti-inflamatória.

Verificou-se agora, surpreendentemente, que derivados de cetolídeos modificados estruturalmente no grupo dimetilamino na posição 3' não tem atividade antibacteriana e, ao mesmo tempo, tem propriedades anti-inflamatórias pronunciadas.

Em particular, os requerentes descobriram, surpreendentemente, uma nova classe de derivados de telitromicina 3'-amida que são dotados com atividade anti-inflamatória e são substancialmente isentos de propriedades antibióticas.

Um objetivo da presente invenção é por conseguinte compostos da fórmula

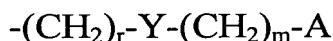


em que

$R_1$  é um grupo  $-X-R_3$  em que

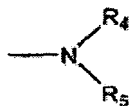
$X$  é um grupo  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-O-$ ,  $-C(=O)-N-$ ,  $-SO_2-$  ou  $-SO_2-N-$  e

5  $R_3$  é um átomo de hidrogênio; um grupo  $(C_1-C_{10})$ alquila; um grupo  $(C_1-C_4)$ alcóxi- $(C_1-C_4)$ alquila; um grupo  $(C_5-C_7)$ cicloalquila; uma fenila; uma heteroarila com cinco ou seis membros contendo de um a três heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, um grupo fenil- $(C_1-C_4)$ alquila ou um grupo heteroaril- $(C_1-C_4)$ alquila opcionalmente  
10 substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados dentre um grupo  $(C_1-C_4)$ alquila, um grupo  $(C_1-C_4)$ alcóxi e halogênio; ou uma cadeia da fórmula



em que

15  $A$  é uma fenila ou uma heteroarila com cinco ou seis membros contendo de um a três heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, ambos opcionalmente substituídos com de 1 a 3 substituintes selecionados dentre um grupo  $(C_1-C_4)$ alquila, um grupo  $(C_1-C_4)$ alcóxi e halogênio; ou um grupo



em que

$R_4$  e  $R_5$ , independentemente um do outro, são um átomo de hidrogênio, um grupo  $(C_1-C_8)$ alquila, uma benzila, um grupo  $(C_1-C_4)$ alcóxi-carbonila ou um grupo benziloxycarbonila;

5 Y representa O, S ou  $NR_6$  em que

$R_6$  é um átomo de hidrogênio, uma  $(C_1-C_3)$ alquila linear ou ramificado, um grupo  $(C_1-C_3)$ alcóxi-carbonila ou um grupo benziloxycarbonila;

$r$  é um número inteiro entre 1 e 3;

10  $m$  é um número inteiro entre 0 e 3;

$R_2$  é um átomo de hidrogênio, um grupo  $(C_1-C_6)$ alquila, um grupo benzila ou tem os significados dados para o substituinte  $R_1$ , e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

15 Os compostos da fórmula I são macrolídeos anti-inflamatórios isentos de atividade antibiótica e são por esse motivo utilizáveis no tratamento e profilaxias de patologias inflamatórias.

Um outro objetivo da presente invenção, é o uso de um composto da fórmula I como um medicamento, em particular no tratamento de patologias inflamatórias.

20 O uso de um composto da fórmula I na preparação de um medicamento para o tratamento de patologias gastrointestinais de natureza inflamatória, por exemplo, colite ulcerativa e doença de Crohn, é preferido.

Exemplos específicos de grupos  $(C_1-C_{10})$ alquila são metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, s-butila, t-butila, n-pentila, 1-metilbutila, 2-etilpropila, 3-metilbutila, 3-metil-2-butila, n-hexila, heptila, octila, nonila, 25 dexila e similares.

O termo “grupo  $(C_5-C_7)$ cicloalquila” significa ciclopentila, ciclo-hexila e ciclo-heptila.

O termo “halogênio” significa um átomo de flúor, cloro,

bromo ou iodo.

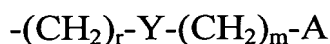
O termo “heteroarila com cinco ou seis membros contendo de um a três heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre” significa heterociclos tais como pirrol, tiofeno, furano, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, isoxazol, oxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazol, e tiadiazol.

É claro para os versados na arte que a substituição com formas parcialmente ou totalmente saturadas de heteroarilas e também a presença de outros substituintes nos anéis aromáticos (fenila ou heteroarila), considerado os significados de  $R_1$  e  $R_2$  dão lugar a compostos que não se afastam do espírito da invenção.

Compostos preferidos da fórmula I são aqueles em que  $R_1$  tem o significado dado na fórmula I e  $R_2$  é um átomo de hidrogênio, um grupo ( $C_1 - C_6$ ) alquila ou um grupo benzila.

Dentro deste grupo, compostos em que  $R_2$  é um grupo ( $C_1 - C_6$ ) alquila são ainda mais preferidos.

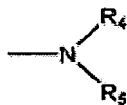
Pertencendo a este último grupo, compostos que são também preferidos são aqueles em que  $R_1$  é um grupo  $-X-R_3$  em que X é um grupo  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-N-$  ou  $-SO_2$  e  $R_3$  é um átomo de hidrogênio; um grupo ( $C_1 - C_6$ )alquila; um grupo ( $C_1 - C_4$ )alcóxi- $(C_1 - C_4)$ alquila; um grupo ( $C_5 - C_7$ )cicloalquila; uma fenila; uma heteroarila com cinco ou seis membros contendo de um a três heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, um grupo fenil $(C_1 - C_4)$ alquila ou um grupo heteroaril $(C_1 - C_4)$ alquila opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados dentre um grupo ( $C_1 - C_4$ )alquila, um grupo ( $C_1 - C_4$ )alcóxi e halogênio; ou uma cadeia da fórmula



em que

A é uma fenila ou uma heteroarila com cinco ou seis membros

contendo de um a três heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, ambos opcionalmente substituídos com de 1 a 3 substituintes selecionados dentre um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcóxi e halogênio; ou um grupo



5 em que

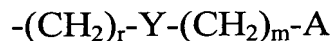
R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub>, independentemente um do outro, são um átomo de hidrogênio, um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, ou uma benzila;

Y representa O, S ou NR<sub>6</sub> em que R<sub>6</sub> é um átomo de hidrogênio ou um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquila;

10 r é um número inteiro entre 1 e 3; e

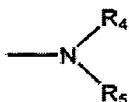
m é um número inteiro entre 0 e 3;

Dentro do escopo deste grupo, compostos que são ainda mais preferidos são aqueles em que R<sub>1</sub> é um grupo -X-R<sub>3</sub> em que R<sub>3</sub> é um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, um grupo metóxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquila; um grupo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)cicloalquila; uma fenila, uma heteroarila selecionada dentre furano, tiofeno, oxazol e piridina, um grupo benzila ou heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados dentre um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, um grupo metóxi e halogênio; ou uma cadeia da fórmula



20 em que

A é uma fenila ou uma heteroarila selecionada dentre furano, tiofeno, oxazol e piridina, ambos opcionalmente substituídos com um substituinte selecionado dentre um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, um grupo metóxi e halogênio; ou um grupo:



em que

$R_4$  e  $R_5$ , independentemente um do outro, são um átomo de hidrogênio ou um grupo ( $C_1$ - $C_4$ )alquila;

Y representa O, S ou  $NR_6$  em que  $R_6$  é um átomo de hidrogênio;

r é um número inteiro entre 1 e 3; e

m é um número inteiro entre 0 e 2;

Dentro do escopo deste último grupo, compostos que são ainda mais preferidos são aqueles em que  $R_1$  é um grupo  $-X-R_3$  em que X é um grupo  $-C(=O)-$  e  $R_3$  é um grupo ( $C_1$ - $C_4$ )alquila ou uma fenila.

Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da fórmula I são sais com ácidos orgânicos ou minerais tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido succínico e ácido glutárico.

Outra classe preferida de compostos de que são o objetivo da presente invenção são aquelas em que  $R_2$  é uma metila,  $R_1$  é um grupo  $-X-R_3$  em que X é um grupo  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-N-$ , ou  $-SO_2-$  e  $R_3$  é um átomo de hidrogênio, um grupo metoximetila, um grupo ciclo-hexila, uma fenila, uma benzila, uma 4-metilfenila, uma 4-metoxifenila, uma 4-fluorofenila, uma 2-furila, uma 3-piridila, uma 2-tienila, uma 2-cloro-3-piridila, uma 2-tienilmetila, uma 3-metil-5-oxazolila, um grupo (4-metoxi-2-piridilmetil)oxometila, um grupo tiometil-fenila, um (N,N-dimetilaminoetil)aminometila, um grupo metila, etila, t-butila ou heptila.

Os compostos:

3'-demetil-3'-acetiltelitromicina; e

3'-demetil-3'-benzoiltelitromicina, são também

particularmente preferidos.

Os compostos da fórmula I que são o objetivo da presente

invenção são preparados de acordo com um esquema sintético que envolve a desmetilação do grupo dimetilamino da telitromicina na posição 3', seguido pela reação de amidação do grupo amino primário ou secundário assim formado para dar compostos da fórmula I que são o objetivo da presente invenção.

O termo "reação de amidação" significa a operação para a introdução dos substituintes X e R<sub>3</sub>, definidos na fórmula I com os significados de R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub>, em uma ou mais etapas sintéticas.

As indicações para implementar as modificações estruturais mencionadas acima para os derivados de cetolídeos são descritas mais claramente abaixo.

A telitromicina é um composto conhecido, que está comercialmente disponível e é preparado de acordo com técnicas convencionais, por exemplo, aquelas descritas na patente EP 0 680 967 em nome de Hoeschst Marion Roussel.

Começando com este substrato, os compostos da fórmula I são preparados através da desmetilação do grupo dimetilamino na posição 3' de acordo com técnicas convencionais.

Nestas condições, por exemplo, a telitromicina é tratada com acetato de sódio e iodo na presença de um solvente orgânico como descrito na patente US 3 725 385 em nome de Abbott Laboratories.

Alternativamente, o referido substrato é reagido com um azodicarboxilato de dialquila em acetona como descrito na patente US 6 433 151 em nome de Aventis Pharma.

A funcionalização do grupo de amina primário ou secundária obtida na posição 3' é realizada através do uso de técnicas de amidação conhecido pelos versados na arte.

Em particular, estas técnicas sintéticas se referem a preparações comuns de amidas, sulfoamidas, uréias, sulfoniluréias e uretanos

a partir de um substrato de amina.

Como indicado previamente, a reação de amidação é completada através da introdução dos substituintes X e R<sub>3</sub> definidos na fórmula I.

5 Geralmente, os substituintes X e R<sub>3</sub> são introduzidos simultaneamente na molécula do macrolídeo.

Nestas condições, por exemplo, a preparação dos derivados de amida ou sulfonamida é geralmente realizada através do tratamento do cetolídeo 3'-desmetilado com cloretos de acila ou cloretos de sulfonila  
10 apropriados de acordo com técnicas convencionais, por exemplo, a reação dos compostos mencionados acima na presença de uma base tal como trietilamina e um solvente orgânico, por exemplo, diclorometano ou tetraidrofurano.

Além disso, a preparação dos derivados de uréia é preferivelmente realizada através do uso de isocianatos apropriados na  
15 presença de um solvente orgânico, por exemplo, diclorometano.

Alternativamente, a preparação de derivados com cadeias de amida estruturalmente mais complexas é geralmente realizada através da síntese de acordo com etapas do processo.

Nestas condições, por exemplo, o derivado de 3'-desmetilado  
20 é tratado com um ácido omega-cloroalcanóico (ácido acético, ácido propiônico ou ácido butírico) e N-ciclo-hexylcarbodiimida na presença de um solvente orgânico, por exemplo, tetraidrofurano, e o composto obtido é usado como um substrato para a introdução da parte de extremidade da cadeia de amida, em particular os compostos da fórmula I em que X é um grupo -  
25 C(=O)- e R<sub>3</sub> é uma cadeia da fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-A.

As escolhas do procedimento serão determinadas, se e quando necessário, pelas exigências técnicas tendo finalmente o propósito de otimizar o processo sintético do produto em questão.

Como especificado previamente, os compostos da fórmula I

que são o objetivo da presente invenção são dotados com atividade anti-inflamatória e são isentos de atividade antibiótica.

A atividade farmacológica dos compostos da fórmula I foram avaliadas em modelos de inflamações cutâneas comparados com macrolídeos conhecidos tais como, eritromicina, telitromicina e azitromicina, os quais são dotados com ambas, atividade anti-inflamatória e atividade antibiótica.

A atividade anti-inflamatória foi avaliada através da inibição do edema no ouvido de um camundongo induzido com PMA (acetato de forbol miristato).

Em todos os experimentos, foi verificado que os compostos que são o objetivo da presente invenção eram muito ativos como agentes anti-inflamatórios e foi verificado que a atividade anti-inflamatória era maior do que a dos compostos comparativos.

A atividade antibiótica foi avaliada “in vitro” como a capacidade de inibir o crescimento de cepas bacterianas sensíveis a eritromicina e telitromicina.

Em particular, a atividade antibiótica dos compostos foi avaliada por análise turbidimétrica na qual a medição do crescimento bacteriano é dada através do aumento de absorvência/turbidez registrada espectrofotometricamente no meio da cultura.

Os antibióticos eritromicina e telitromicina foram usados simultaneamente com os compostos de teste como padrões de referência para a atividade de inibição de crescimento bacteriano.

Verificou-se que todos os compostos de teste eram inativos com relação ao crescimento bacteriano, enquanto que com referência aos antibióticos eritromicina e telitromicina, uma inibição substancial de desenvolvimento bacteriano associado com as concentrações usadas foi medido.

Os compostos da presente invenção mostram nenhuma

atividade antibiótica e podem por esse motivo ser usados em tratamentos crônicos de processos inflamatórios sem dar lugar a qualquer fenômeno de resistência indesejado.

É assim óbvio para os versados na arte que os compostos da fórmula I, que são dotados com atividade anti-inflamatória e são isentos de atividade antibiótica podem ser utilizáveis em ambos, tratamentos crônicos e agudos e em profilaxias de patologias inflamatórias, em particular de patologias relacionadas à funcionalidade reduzida das células dos neutrófilos, por exemplo, artrite reumatóide, vasculites, glomerulonefrites, psoríase, dermatites atópicas, colites ulcerativa, doença de Cronh, danos de reperfusão isquêmica, choque séptico, arteriosclerose, ARDS, COPD e asma.

As quantidades terapeuticamente efetivas irão depender da idade e do estado psicológico geral do paciente, da via de administração e da formulação farmacêutica usada; as doses terapêuticas serão geralmente entre 10 e 2000 mg/dia e preferivelmente entre 30 e 1500 mg/dia.

Os compostos da presente invenção para uso no tratamento e/ou profilaxias das patologias indicadas acima serão preferivelmente usados em uma forma farmacêuticamente aceitável para administração oral, retal, sublingual, parenteral, tópica, transdermal e nasal.

Um outro objetivo da presente invenção é desse modo formulações farmacêuticas contendo uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da fórmula I ou um sal do mesmo misturado com um veículo farmacêuticamente aceitável.

As formulações farmacêuticas que são o objetivo da presente invenção podem ser líquidos apropriados para administração oral e/ou parenteral, por exemplo, dropses, xaropes, soluções ou soluções injetáveis que estão prontas para o uso ou são preparadas diluindo um liofilizado, mas são preferivelmente sólidas ou semi-sólidas, por exemplo, comprimidos, cápsulas, grânulos, pós, peletes, óvulos, supositórios, cremes, pomadas, géis e

ungüentos; ou soluções, suspensões, emulsões ou outras formas apropriadas para administração nasal e transdermal.

Dependendo do tipo de formulação, além de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais compostos da fórmula I, estas composições irão conter diluentes ou excipientes líquidos ou sólidos apropriados para uso farmacêutico e opcionalmente outros aditivos normalmente usados na preparação de formulações farmacêuticas, por exemplo, espessantes, agentes de agregação, lubrificantes, desintegrantes, aromatizantes e colorantes.

As formulações farmacêuticas que são o objetivo da presente invenção podem ser produzidas de acordo com técnicas convencionais.

O espectro  $^1\text{H}$ -RMN foi exigido nas soluções  $\text{CDCl}_3$  ou  $\text{d}_6$ -DMSO, usando um espectrômetro Varian Gemini de 200 MHz. As transferências químicas são registradas em unidades  $\delta$  usando  $\text{CHCl}_3$  ou DMSO como padrão interno.

As análises HPLC/MS foram realizadas usando uma máquina Gilson contendo uma coluna Gilson Xterra RP18 ( $5\mu\text{m}$ ,  $4,6 \times 50$  mm) e usando como detector um arranjo de diodo UV (220 nm), um espectrômetro de massa Finnigan AQA (pulverização de elétron, ionização positiva ou negativa) e um detector ELSD.

Condições usadas: taxa de fluxo: 1,2 ml/min.; temperatura da coluna:  $40^\circ\text{C}$ ; gradiente de eluição A/B (eluente A: 0,5% de ácido fórmico em água, eluente B: 0,5% de ácido fórmico em acetonitrila):  $t = 0$  min., A/B = 95:5,  $t = 8$  min., A/B = 5:95.

Os exemplos que seguem são dados agora com o propósito de ilustrar a presente invenção mais claramente.

#### Exemplo 1

##### Preparação de 3'-demetil-3'-acetiltelitromicina (composto 1)

Para uma solução de 3'-demetiltelitromicina (200 mg, 0,25

mmol) e trietilamina (70  $\mu$ l, 0,5 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3ml) foi adicionado em gotas um solução de cloreto de acetila (19,6 mg, 0,25 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1ml), e a mistura resultante foi agitada por 2 horas. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila (50 ml) e a fase orgânica foi lavada com 2N  $\text{NH}_4\text{Cl}$  3 x 30 ml, 10% de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 x 30 ml) seca em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e filtrada, e o solvente foi evaporado. O composto 1 (168 mg, 80% de rendimento) foi obtido como um sólido branco.

$[\text{M} + 1]^+$  840.77;

HPLC-ELSD:  $R_t$  = 4,63; pureza 99,0%;

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,94 (d, 1H,  $J$  = 1,7,  $\text{C}_2\text{H}$  piridina); 8.43 (dd, 1H,  $J_1$  = 4.9,  $J_2$  = 2.0,  $\text{C}_4\text{H}$  piridina); 7.52 (s, 1H,  $\text{NCHN}$  imidazol); 7.24-7.38 (m, 2H,  $\text{C}_5\text{H}$  piridina +  $\text{CHC}$  imidazol); 4.9 (m, 1H); 4.36 (d, 1H,  $J$  = 7.5); 4.20 (d, 1H,  $J$  = 8.4); 4.00 (t, 2H,  $J$  = 7.3,  $\text{CH}_2\text{N}_{\text{imidazol}}$ ); 2.54 (m, 4H,  $\text{CH}_3\text{N}+\text{CH}$ ); 1.24 (d, 3H,  $J$  = 6.9); 0.98 (d, 3H,  $J$  = 7.0); (t, 3H,  $J$  = 7.4;  $\text{H}_{15}$ ).

## Exemplo 2

### Preparação de 3'-demetil-3'-benzoiltelitromicina (composto 2)

Para uma solução de 3'-demetiltelitromicina (200 mg, 0,25 mmol) e trietilamina (70  $\mu$ l, 0,5 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3ml) foi adicionado em gotas uma solução de cloreto de benzoila (35,2 mg, 0,25 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1ml), e a mistura resultante foi agitada por 2 horas. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila (50 ml) e a fase orgânica foi lavada com 2N  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 x 30 ml), e com 10% de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 x 30 ml) seca em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e filtrada, e o solvente foi evaporado. Depois da purificação através de cromatografia Biotage (coluna com cartucho de 12M, eluente 100/5/0.5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ ), o composto 2 (205 mg, 91% de rendimento) foi obtido como um sólido branco.

HPLC-ELSD:  $R_t$  = 5,38; pureza 99,0%;

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,93 (d, 1H,  $J$  = 1,9,  $\text{C}_2\text{H}$  piridina); 8.41 (dd, 1H,  $J_1$  = 4.8,  $J_2$  = 1.6,  $\text{C}^6\text{H}$  piridina); 8.05 (dt, 1H,  $J_1$  = 8.1,  $J_2$  = 2.0,  $\text{C}^4\text{H}$

piridina); 7.20-7.38 (m, 7H, C<sup>5</sup>H piridina + CHC imidazol + fenila); 4.9 (m, 1H); 4.7 (m, 1H); 3,97 (t, 2H, J = 7.3, CH<sub>2</sub>N<sub>imidazol</sub>); 3.53 (s, 1H, H<sub>11</sub>); 3.05 (t, 2H, J = 7.5 CH<sub>2</sub>); 2.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N); 2.59 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1.11 (d, 3H, J = 6.9); 0.97 (d, 3H, J = 6.9); 0.80 (t, 3H, J = 7.5; H<sub>15</sub>).

## 5 Exemplo 3

### Atividade farmacológica in vivo

#### A) Dermatite de contato agudo

##### Animais

Grupos de 5 camundongos CD1 (18 - 24 g) foram usados

#### 10 Administração dos compostos

Todos os derivados de macrolídeos foram dissolvidos em um sistema de distribuição da fase trans (TPDS), um veículo contendo 10% de álcool benzílico, 40% de acetona e 50% de isopropanol.

15 15 microlitros dos compostos (500 µg/ouvido) dissolvidos em TPDS, foram aplicados topicamente na superfície interna de um ouvido; 30 minutos depois, 12 microlitros de uma solução de acetato de tetradecanoilforbol (TPA) com uma concentração de 0,01% dissolvidos em acetona foram aplicados na mesma área.

20 Seis horas depois, os animais foram sacrificados através da inalação de CO<sub>2</sub>.

#### Avaliação dos resultados

O grau de edema foi calculado subtraindo o peso de uma seção especificada do ouvido não tratado pelo peso da contra lateral do ouvido tratado. Para determinar o grau de remissão do edema, a diferença de peso dos 25 grupos tratados com TPA + macrolídeos foi então comparada com os grupos não tratados com TPA sozinho.

A atividade dos macrolídeos foi medida usando o método modificado de Zunic et al. (1998): MDL (Lysyl) GDP, um derivado de dipeptído de muramila não tóxico que inibe a produção de citocina através de

macrófagos ativados e protege os camundongos da inflamação induzida por éter de forbol e oxazolona (J. Invest. Dermatol, 111(1), 77 - 82).

Os resultados obtidos para os compostos da fórmula I são dados na tabela abaixo.

5

Tabela 1

| Composto      | Edema (% de inibição) |
|---------------|-----------------------|
| Eritromicina  | 42                    |
| Azitromicina  | 40                    |
| Telitromicina | 79,7                  |
| 1             | 81,7                  |
| 2             | 81,8                  |

Atividade farmacológica in vitro

A) Atividade antibiótica:

A atividade antibiótica dos compostos foi avaliada por meio de análise turbidimétrica como descrito na literatura (Keller R., Pedroso M.Z. et al. occurrence of virulence-associated properties in *Enterobacter cloacae*. infection and immunity, págs. 645 - 649, Fevereiro, 1998), (Saiman L. Burns J.L. et al. Evaluation of reference dilution test methods for antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* strain isolated from patients with cystic fibrosis, Journal of Clinical Microbiology, páginas 2987 - 2991).

15

A determinação turbidimétrica do crescimento da bactéria é dada através do aumento da absorvência/transmitância registrada espectrofotometricamente no teste do meio da cultura. A atividade antibacteriana foi avaliada como sendo a concentração do composto capaz de inibir o desenvolvimento de um meio de cultura da cepa bacteriana *Escherichia coli* (ATCC 25922) encubadas em lâminas com 96 orifícios. Os antibióticos eritromicina e telitromicina foram usados simultaneamente com compostos de teste como padrões de referência para a atividade de inibição de crescimento bacteriano. Os compostos e os antibióticos de referência foram testados com 8 concentrações obtidas por meio de diluições em série 1:2 na

20

lâmina de incubação, começando com uma concentração de 100  $\mu$ M.

#### Preparação dos compostos:

Para cada composto de teste, foi preparada uma concentração de 200  $\mu$ M ( o dobro com relação a concentração de incubação), diluindo 10  $\mu$ l de uma solução de estoque de 10mM em DMSO, em 0,5 ml de Caldo de Soja Trípico (TSB).

200  $\mu$ l das soluções preparadas foram distribuídos em uma lâmina com 96 orifícios e, por meio de diluições em série 1:2 com TSB, as concentrações sucessivas foram obtidas. A lâmina resultante no final das diluições continha, em um volume de 100  $\mu$ l/well, um composto por coluna em 8 concentrações correspondendo a 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,13, 1,56 e 0,78  $\mu$ M na incubação. Para os controles positivos (crescimento bacteriano) e controles negativos (controle em branco/esterilidade) nos orifícios com duas colunas, 100  $\mu$ l/well de TSB sem compostos foram distribuídos.

#### 15 Execução do teste

A incubação foi iniciada dispensando 100  $\mu$ l/orifício da suspensão bacteriana, usando uma pipeta com múltiplos canais, dentro de colunas contendo os compostos de teste, os macrolídeos de referência e o controle positivo. 100  $\mu$ l de TSB foram dispensados na coluna em branco/controle de esterilidade.

O crescimento bacteriano foi medido através da leitura de absorvência com 570 nm usando um leitor de lâmina de 96 orifícios. As leituras foram tomadas no início da incubação e a cada 30 minutos a partir de 2 horas até 5 horas de incubação.

#### 25 Avaliação dos dados

Os valores de absorvência para cada orifício, medidos no início da incubação, foram subtraídos das leituras tomadas nos tempos de incubação subseqüentes. A partir dos valores obtidos, as inibições foram calculadas como uma porcentagem da perda de crescimento bacteriano com

relação a 100% de crescimento medido nos orifícios de controle não inibidos com os respectivos tempos de incubação. Os valores das concentrações que inibem o desenvolvimento bacteriano em 20%, 50% e 80% (IC 20, 50, 80%) foram calculados usando pelo menos três tempos de incubação para os quais o aumento da absorvência pareceu ser o mais linear dentre as concentrações (geralmente entre 150 e 240 minutos de incubação). Para cada tempo selecionado, usando as séries em par das concentrações e inibições, as concentrações inibidoras foram calculadas por meio de uma crise sigmoidal. Os valores das concentrações inibidoras indicados são o significado dos valores calculados para pelo menos três tempos de incubação selecionados. Para os compostos inativos um IC > 100 é indicado, significando que na concentração máxima do teste (100  $\mu$ M), nenhuma inibição poderia ser calculada.

Os resultados obtidos para os macrolídeos antibióticos de referência e para os compostos da fórmula I, expressos em nmol/ml das concentrações (IC) que inibem o crescimento da cepa bacteriana *Escherichia coli* (ATCC 26922) em 20, 50, e 80%, são dados na tabela 2 abaixo:

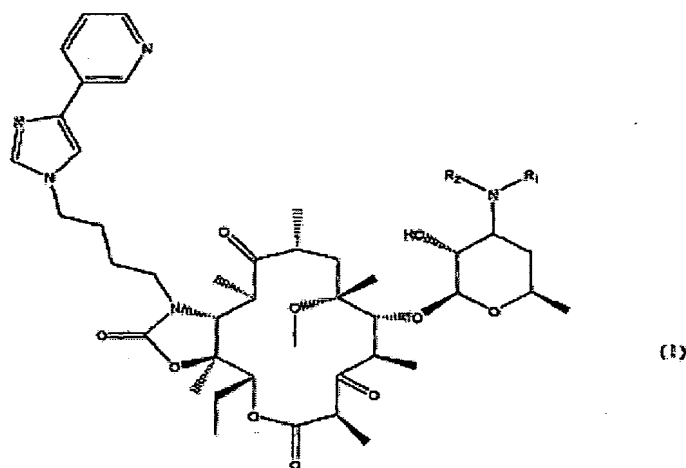
Tabela 2

| Composto      | IC 20% | IC 50% | IC 80% |
|---------------|--------|--------|--------|
| Eritromicina  | 3,0    | 7,8    | 24,3   |
| Telitromicina | 2,7    | 5,7    | 14,9   |
| 1             | > 100  | > 100  | > 100  |
| 2             | > 100  | > 100  | > 100  |

Os dados apresentados na Tabela 2 indicam que os compostos da fórmula I, os quais são o objetivo da presente invenção, são substancialmente isentos de atividade antibiótica.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser da fórmula (I),

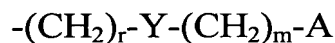


e que

$R_1$  é um grupo  $-X-R_3$  em que

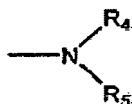
5 X é um grupo  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-O-$ ,  $-C(=O)-N-$ ,  $-SO_2-$  ou  $SO_2-$   
N- e

$R_3$  é um átomo de hidrogênio; um grupo  $(C_1-C_{10})$ alquila; um grupo  $(C_1-C_4)$ alcóxi- $(C_1-C_4)$ alquila; um grupo  $(C_5-C_7)$ cicloalquila; uma fenila; uma heteroarila com cinco ou seis membros contendo de um a três  
10 heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, um grupo fenil- $(C_1-C_4)$ alquila ou um grupo heteroaril- $(C_1-C_4)$ alquila opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados dentre um grupo  $(C_1-C_4)$ alquila, um grupo  $(C_1-C_4)$ alcóxi e halogênio; ou uma cadeia da fórmula



15 em que

A é uma fenila ou uma heteroarila com cinco ou seis membros contendo de um a três heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, ambos opcionalmente substituídos com de 1 a 3 substituintes selecionados dentre um grupo  $(C_1-C_4)$ alquila, um grupo  $(C_1-C_4)$ alcóxi e  
20 halogênio; ou um grupo



em que

$R_4$  e  $R_5$ , independentemente um do outro, são um átomo de hidrogênio, um grupo  $(C_1-C_6)$ alquila, uma benzila, um grupo  $(C_1-C_4)$ alcóxi-carbonila ou um grupo benziloxycarbonila;

5 Y representa O, S ou  $NR_6$  em que

$R_6$  é um átomo de hidrogênio, um  $(C_1-C_3)$ alquila linear ou ramificado, um grupo  $(C_1-C_4)$ alcóxi-carbonila ou um grupo benziloxycarbonila;

$r$  é um número inteiro entre 1 e 3;

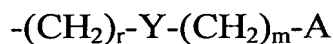
10  $m$  é um número inteiro entre 0 e 3;

$R_2$  é um átomo de hidrogênio, um grupo  $(C_1-C_6)$ alquila, um grupo benzila ou tem os significados dados para o substituinte  $R_1$ , e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

15 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $R_2$  é um átomo de hidrogênio, um grupo  $(C_1-C_6)$ alquila ou um grupo benzila.

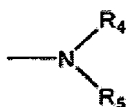
3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que  $R_2$  é um grupo  $(C_1-C_3)$ alquila.

20 4. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que  $R_1$  é um grupo  $-X-R_3$  em que X é um grupo  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-N-$  ou  $-SO_2-$  e  $R_3$  é um átomo de hidrogênio; um grupo  $(C_1-C_6)$ alquila; um grupo  $(C_1-C_4)$ alcóxi- $(C_1-C_4)$ alquila; um grupo  $(C_5-C_7)$ cicloalquila; uma fenila; uma heteroarila com cinco ou seis membros contendo de um a três heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, um grupo  
25 fenil $(C_1-C_4)$ alquila ou um grupo heteroaril $(C_1-C_4)$ alquila opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados dentre um grupo  $(C_1-C_4)$ alquila, um grupo  $(C_1-C_4)$ alcóxi e halogênio; ou uma cadeia da fórmula



em que

A é uma fenila ou uma heteroarila com cinco ou seis membros contendo de um a três heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, ambos opcionalmente substituídos com de 1 a 3 substituintes selecionados dentre um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcóxi e halogênio; ou um grupo



em que

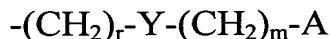
R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub>, independentemente um do outro, são um átomo de hidrogênio, um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, uma benzila;

Y representa O, S ou NR<sub>6</sub> em que R<sub>6</sub> é um átomo de hidrogênio ou um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquila;

r é um número inteiro entre 1 e 3; e

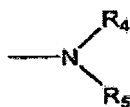
m é um número inteiro entre 0 e 3;

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R<sub>1</sub> é um grupo -X-R<sub>3</sub> em que R<sub>3</sub> é um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, um grupo metóxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquila; um grupo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)cicloalquila; uma fenila, uma heteroarila selecionada dentre furano, tiofeno, oxazol e piridina, um grupo benzila ou heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila opcionalmente substituídos com de 1 a 3 substituintes selecionados dentre um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, um grupo metóxi e halogênio; ou uma cadeia da fórmula



em que

A é uma fenila ou uma heteroarila selecionada dentre furano, tiofeno, oxazol e piridina, ambos opcionalmente substituídos com um substituinte selecionado dentre um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, um grupo metóxi e halogênio; ou um grupo:



em que

$R_4$  e  $R_5$ , independentemente um do outro, são um átomo de hidrogênio ou um grupo  $(C_1-C_4)$ alquila;

5 Y representa O, S ou  $NR_6$  em que  $R_6$  é um átomo de hidrogênio;

r é um número inteiro entre 1 e 3; e

m é um número inteiro entre 0 e 2.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que  $R_1$  é um grupo  $-X-R_3$  em que X é um grupo  $-C(=O)-$  e  $R_3$  é um grupo  $(C_1-C_4)$ alquila ou uma fenila.

7. Composto da fórmula I, caracterizado pelo fato de que  $R_2$  é uma metila e  $R_1$  é um grupo  $-X-R_3$  em que X é um grupo  $-C(=O)-$  e  $R_3$  é uma metila.

8. Composto da fórmula I, caracterizado pelo fato de que  $R_2$  é uma metila e  $R_1$  é um grupo  $-X-R_3$  em que X é um grupo  $-C(=O)-$  e  $R_3$  é uma fenila.

9. Processo para preparação de um composto da fórmula I, caracterizado pelo fato de que compreende:

a. a desmetilação do grupo dimetilamino da telitromicina na posição 3';

b. a reação de amidação do grupo de amina primária ou secundária assim formado como um produto da reação no ponto a.

10. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que contém uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto como definido na reivindicação 1 misturado com um veículo farmacêuticamente aceitável.

11. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação

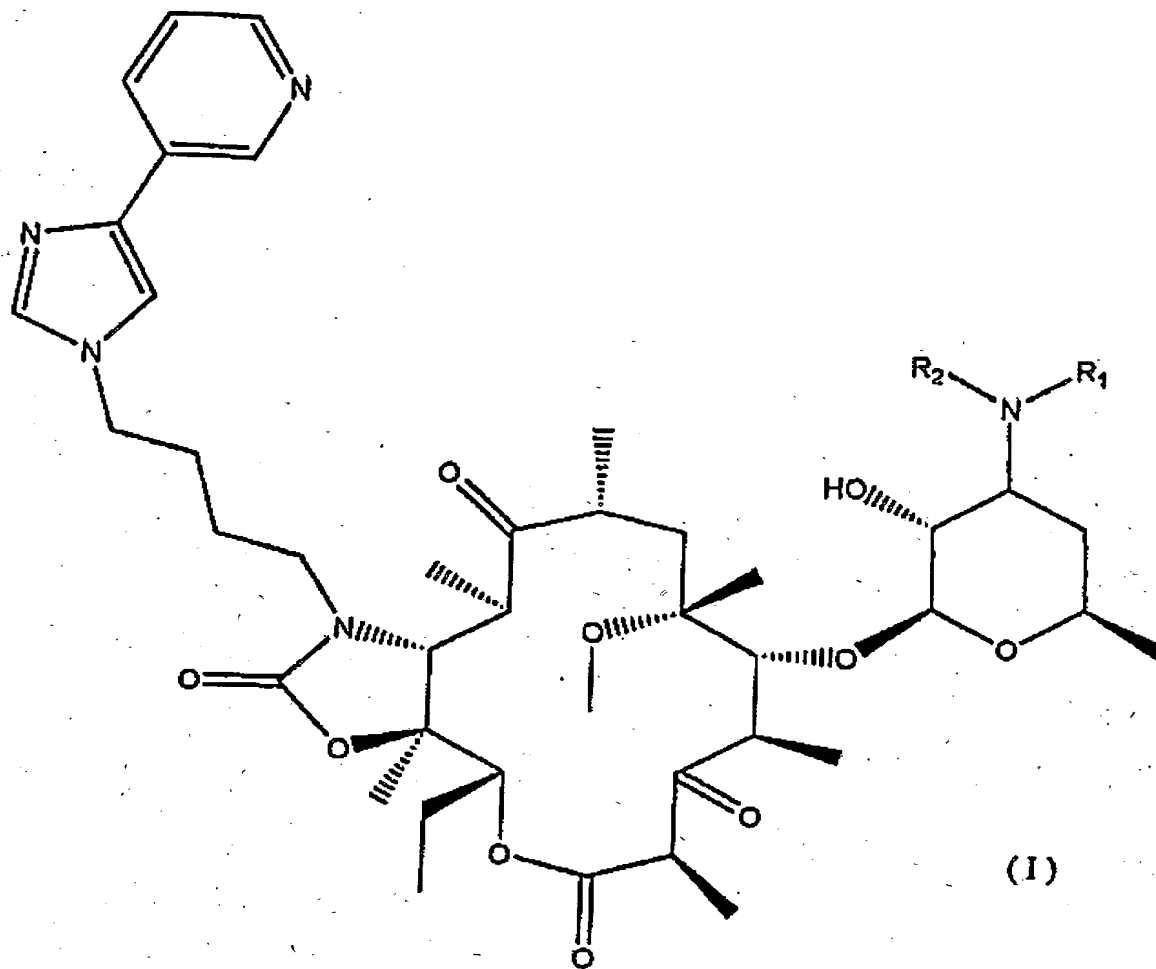
10, caracterizada pelo fato de que é utilizável para o tratamento de patologias inflamatórias.

12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação

11, caracterizada pelo fato de que é utilizável para o tratamento de patologias respiratórias.

13. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação

11, caracterizada pelo fato de que é utilizável para o tratamento de patologias gastrointestinais.



(I)

## RESUMO

“COMPOSTO, PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”.

5 A presente invenção se refere a derivados de macrolídeos da fórmula (I) em que  $R_1$  e  $R_2$  tem os significados dados na descrição; em, que são dotados com atividade anti-inflamatória e são substancialmente isentos de propriedades antibióticas, para sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos e para composições farmacêuticas que os contém como ingrediente ativo.