

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1998-4311
(22) Přihlášeno: 23.12.1998
(30) Právo přednosti: 31.12.1997 HR 1997/970714
(40) Zveřejněno: 14.07.1999
(Věstník č. 07/1999)
(47) Uděleno: 07.02.05
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: 13.04.2005
(Věstník č. 4/2005)

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. :
C 07 H 17/08
A 61 K 31/7048
A 61 P 31/04

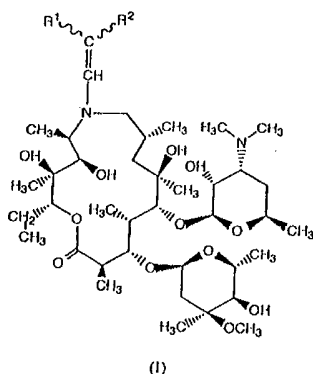
(73) Majitel patentu:
PLIVA-ISTRAZIVACKI INSTITUT d.o.o., Zagreb, HR

(72) Původce:
Kujundžić Nedjeljko, Zagreb, HR
Pavlović Dina, Zagreb, HR
Kobrehel Gabrijela, Zagreb, HR
Lazarevski Gorjana, Zagreb, HR
Kelnerić Željko, Zagreb, HR

(74) Zástupce:
PATENTSERVIS Praha, a.s., Jivenská 1273/1, Praha 4,
14021

(54) Název vynálezu:
Beta,beta-Disubstituované deriváty 9-deoxo-9a-N-ethenyl-9a-aza-9a-homoerytromycinu A, farmaceutický prostředek je obsahující a jejich použití

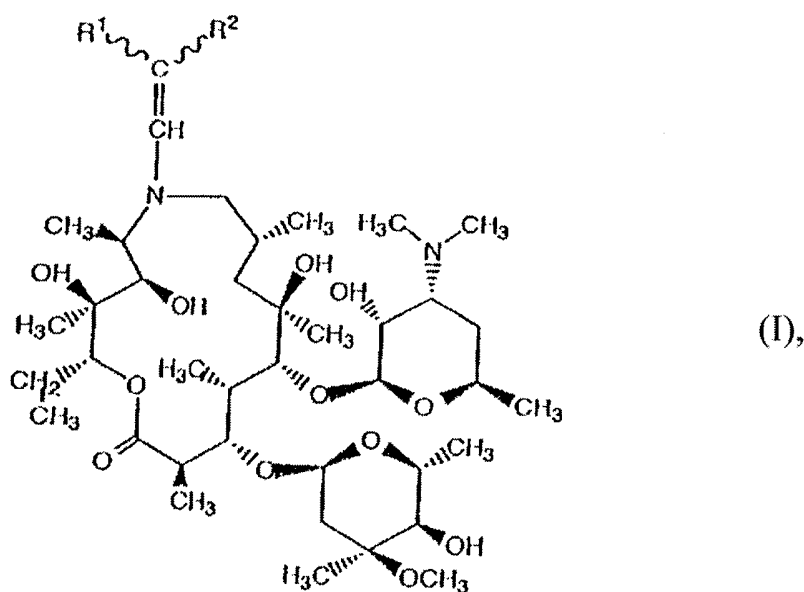
(57) Anotace:
 β,β -Disubstituované deriváty 9-deoxo-9a-N-ethenyl-9a-aza-9a-homoerytromycinu A, nové polosyntetické antibiotikum makrolidové třídy obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 jsou stejné nebo rozdílné a představují nitrilovou skupinu, karboxylovou skupinu vzorce $COOR^3$, v níž R^3 je alkylová skupina C_1-C_4 , nebo ketoskupinu vzorce COR^4 , v níž R^4 je alkylová skupina C_1-C_4 , a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli. Dále se popisuje způsob jejich přípravy, způsob přípravy farmaceutických prostředků, jakož i použití připravených farmaceutických prostředků pro léčbu bakteriálních infekcí.



β,β -Disubstituované deriváty 9-deoxo-9a-N-ethenyl-9a-aza-9a-homoerytromycinu A, farmaceutický prostředek je obsahující a jejich použití

5 Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká β,β -disubstituovaných derivátů 9-deoxo-9a-N-ethenyl-9a-aza-9a-homoerytromycinu A, nového polosyntetického antibiotika makrolidové třídy, majícího antibakteriální účinek a obecný vzorec I



10

v němž R^1 a R^2 jsou stejné nebo rozdílné a představují nitrilovou skupinu, karboxylovou skupinu vzorce COOR^3 , v níž R^3 je alkylová skupina $\text{C}_1\text{--C}_4$, nebo ketoskupinu vzorce COR^4 , v níž R^4 je alkylová skupina $\text{C}_1\text{--C}_4$. Dále se tento vynález týká farmaceuticky přijatelných adičních solí těchto sloučenin s anorganickými či organickými kyselinami, způsobu jejich přípravy, způsobu přípravy farmaceutických prostředků, jakož i použití získaných farmaceutických prostředků pro léčbu bakteriálních infekcí.

15

Dosavadní stav techniky

20

9-Deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A je makrolidové antibiotikum, jehož struktura je charakterizována 15-členným makrolaktonovým kruhem, vznikajícím tak, že 14-členný kruh se rozšíří začleněním dusíkového atomu. Současně je to také první syntetizovaná sloučenina z nové skupiny polosyntetických makrolidů získaných začleněním dusíkového atomu do 14-členného makrolaktonového kruhu azalidu.

25

Antimikrobiální aktivita uvedené sloučeniny proti grampozitivním mikroorganismům se určité vyrovná aktivitě erythromycinu A a erythromycinoximu, a je vyšší než aktivita erythromycinu A proti gramnegativním organismům a klinickým izolátům. Jeho stabilita v kyselém prostředí i akutní toxicita jsou příznivější než v případě erythromycinoximu, ale poněkud horší než v případě erythromycinu A.

30

Redukcí 6,9-iminoéteru, vzniklého přímým Beckmannovým přesmykem 9(E)-oximu působením tosylchloridu ve směsi acetonu a vody, se tvoří 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A jako

meziprodukt (S. Djokić, G. Kobrehel, G. Lazarevski, N. Lopotar, Z. Tamburašev, B. Kamenar, A. Nagl a I. Vicković, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1881, 1986).

5 Pro získání sloučenin s ještě lepšími biologickými vlastnostmi byl připraven velký počet nových sloučenin, kdy jako výchozí látka byl použit 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerytromycin A.

Acylderiváty byly připraveny selektivní acylací 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerytromycinu A anhydridy karboxylových kyselin (S. Djokić, G. Kobrehel, G. Lazarevski, *J. Antibiotics*, **40**, 1006, 1987). Selektivitu acylace bylo dosahováno změnou teploty a doby reakce. Tak reakcí
10 výchozí sloučeniny při laboratorní teplotě se tvořily mono-, di- a triacetylderiváty. Diacetyl-derivát byl připraven reakcí výchozí sloučeniny s acetanhydridem v pyridinu, zatímco mono-acetylderivát byl získán metanolýzou výchozí sloučeniny, přičemž byla odstraněna 2'-O-acetyl-ová skupina. Prodloužením reakční doby se vytvořil triacetylderivát. Tetraacetylderivát vznikl acetylací 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerytromycinu A při zvýšené teplotě (70 °C).

15 Vedle těchto sloučenin byly také připraveny 9a-N-formyl-, 9a-N-propionyl-, 2'-O-9a-N-di-propionyl- a 2'-O-9a-N-diformylderiváty 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerytromycinu A.

20 *O-methyl cyklické karbamáty* byly získány methylací trojnásobně chráněného (3',9a)-di-N-2'-O-tris(benzylchlorformiátu), po které následovalo odstranění chránicích skupin v polohách 2'- a 3'- (G. Kobrehel, G. Lazarevski, Ž. Kelnerič a S. Djokić, *J. Antibiot.*, **46**, 1239, 1993), a konečný produkt byl připraven zavedením methylové skupiny do polohy 3' pomocí reduktivní methylace odpovídajících 3'-des-N-methylderivátů.

25 *11,12-Cyklické karbonáty* byly syntetizovány transesterifikací 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerytromycinu A ethylenkarbonátem v ethylenacetátu (S. Djokić, G. Kobrehel, G. Lazarevski, *J. Antibiotics*, **40**, 1006, 1987). Při testování řady klinických izolátů prokázaly získané cyklické karbonáty lepší aktivitu *in vitro* proti gramnegativním bakteriím než erytromycin A.

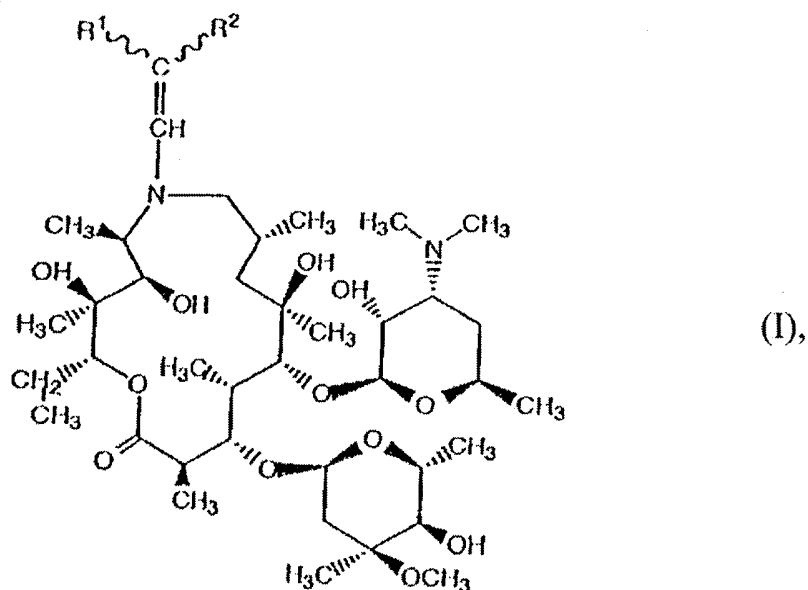
30 Reduktivní methylací 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerytromycinu A na dusíku v poloze 9a podle Eschweilerovy-Clarkovy metody byl připraven 9-deoxo-9a-methyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A, čili azitromycin (S. Djokić a G. Kobrehel, BE 982 357, 1982), který se vyznačuje svou stabilitou v kyselém prostředí, významně zvýšenou pronikavostí tkáněmi a prodlouženým polo-
časem biologického života, a který také jeví značný antibakteriální účinek proti grampozitivním
35 i gramnegativním bakteriím a vnitrobuněčným patogenním mikroorganismům (G. M. Bright, A. A. Nagel, J. Bordner, K. A. Desai, J. N. Dibrino, J. Nowakowska, L. Vincent, R. M. Watrous, F. C. Sciavolino, A. R. English, J. A. Retsema, M. R. Anderson, L. A. Brenana, R. J. Borovov, C. R. Cimochoowski, J. A. Faiella, A. E. Girard, D. Girard, C. Herbert, M. Manousos and R. Mason, *J. Antibiot.*, **41**, 1029, 1988).

40 Podle toho, co je známo o dosavadním stavu techniky, β,β -disubstituované deriváty 9-deoxo-9a-N-ethenyl-9a-aza-9a-homo-erytromycinu A, jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami, způsob jejich přípravy, metody přípravy farmaceutických prostředků a jejich použití nebyly dosud popsány.

45 Předmětem předkládaného vynálezu je naše zjištění, že β,β -disubstituované deriváty 9-deoxo-9a-N-ethenyl-9a-aza-9a-homoerytromycinu A, resp. jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami, mohou být připraveny reakcí 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerytromycinu A se substituovanými ethoxymethylenovými deriváty, resp., pokud je to
50 vhodné, následnou reakcí získaných β,β -disubstituovaných derivátů 9-deoxo-9a-N-ethenyl-9a-aza-9a-homo-erytromycinu A s anorganickými nebo organickými kyselinami.

Podstata vynálezu

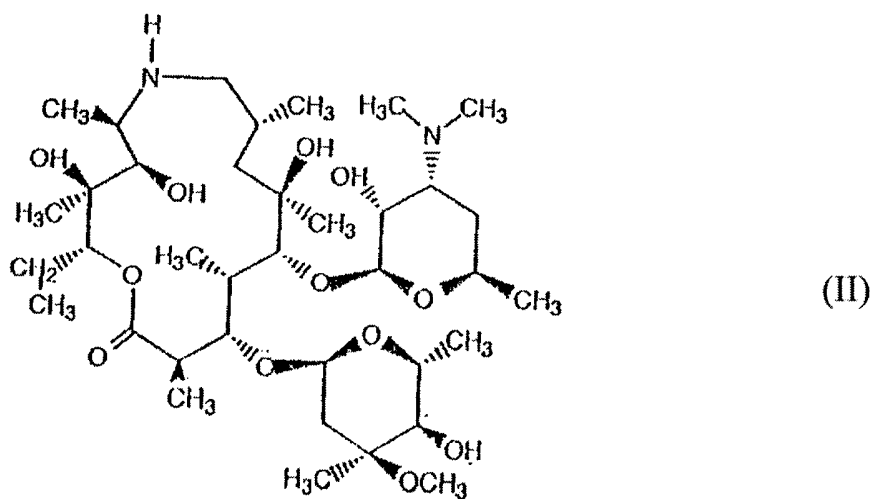
Bylo zjištěno, že β,β -disubstituované deriváty 9-deoxo-9a-N-ethenyl-9a-aza-9a-homoerytromycinu A obecného vzorce I



5

v němž R^1 a R^2 jsou stejné nebo rozdílné a představují nitrilovou skupinu, karboxylovou skupinu vzorce COOR^3 , v níž R^3 je alkylová skupina $\text{C}_1\text{--C}_4$ nebo ketoskupinu vzorce COR^4 , v níž R^4 je alkylová skupina $\text{C}_1\text{--C}_4$, a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s anorganickými či organickými kyselinami mohou být připraveny reakcí 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerytromycinu A vzorce II

10



s ethoxymethylenovými deriváty obecného vzorce III



v němž R^1 a R^2 jsou stejné nebo rozdílné a představují nitrilovou skupinu, karboxylovou skupinu vzorce COOR^3 , v níž R^3 je alkylová skupina $\text{C}_1\text{--C}_4$, nebo ketoskupinu vzorce COR^4 , v níž R^4 je alkylová skupina $\text{C}_1\text{--C}_4$. Reakce se provádí v toluenu, xyleny nebo některém jiném aprotickém rozpouštědle při teplotě 20 až 115 °C.

5

Farmaceuticky přijatelné adiční soli představující další předmět předkládaného vynálezu se získají reakcí β,β -disubstituovaných derivátů 9-deoxo-9a-N-ethenyl-9a-aza-9a-homoerytromycinu A s ekvymolárním množstvím vhodné anorganické či organické kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, jodovodíková, sírová, fosforečná, octová, trifluoroctová, propionová, benzoová, benzensulfonová, methansulfonová, laurylsulfonová, stearová, palmitová, jantarová, ethyljantarová, laktobionová, šťavelová, salicylová apod., v rozpouštědle inertním vůči reakci.

10

β,β -Disubstituované deriváty 9-deoxo-9a-N-ethenyl-9a-aza-9a-homoerytromycinu A obecného vzorce (I) a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s anorganickými či organickými kyselinami projevují *in vitro* antibakteriální aktivitu podobnou jako erytromycin. Mohou tudíž být použity ke stejnému účelu a stejným způsobem jako erytromycin A. Jejich aktivita se stanovuje zředovací metodou na mikrodestičkách podle protokolu National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, M7-A2). Získané výsledky, vyjádřené jako minimální inhibující koncentrace (MIC v mcg/ml), naznačují možnost jejich použití jako činidel pro sterilizaci např. místnosti a lékařských nástrojů a jako průmyslových antimikrobiálních látek např. pro ochranu dřeva a nátěrů stěn.

20

Způsob přípravy β -disubstituovaných derivátů 9-deoxo-9a-N-ethenyl-9a-aza-9a-homoerytromycinu A je ilustrován následujícími příklady, které nikterak neomezuji rámec vynálezu.

25

Příklady provedení vynálezu

30 Příklad 1: 9-deoxo-9a-N-(β,β -dikarbetoxyethenyl)-9a-aza-9a-homoerytromycin A

Směs 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerytromycinu A (7,27 g, 0,01 mol) a diethylethoxymethylenmalonátu (10,36 g, 0,04 mol) byla zahřívána 12 hodin při teplotě 100–105 °C. Pak byla ochlazená a prolita přes sloupec silikagelu, přičemž elučním činidlem byl nejprve chloroform a pak směs $\text{CHCl}_3\text{:MeOH} = 9\text{:}1$. Tak byl získán čistý 9-deoxo-9a-N-(β,β -dikarbetoxyethenyl)-9a-aza-9a-homoerytromycin A. Spektroskopická analýza (NMR, IČ a hmotová spektra) potvrdila předpověděnou a očekávanou strukturu této sloučeniny.

35

40 Příklad 2: 9-deoxo-9a-N-(β -kyano- β -karbetoxyethenyl)-9a-aza-9a-homoerytromycinu A

Roztok 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerytromycinu A (7,27 g, 0,01 mol) a ethylethoxymethylenkyanoacetátu (2,0 g, 0,018 mol) v toluenu (50,0 ml) byl míchán 18 hodin při teplotě 110 až 115 °C. Po ochlazení reakční směsi na laboratorní teplotu se oddělila pryskyřičná sraženina. Toluenní roztok byl dekantován a pryskyřičná sraženina byla nejprve rozpuštěna v acetonu (15,0 ml) a vzniklý roztok odpařen do sucha. Tak byl získán surový produkt (3,27 g) z něhož byl chromatografií na silikagelovém sloupci v rozpouštědlovém systému $\text{CHCl}_3\text{:MeOH} = 9\text{:}1$ získán 9-deoxo-9a-N-(β -kyano- β -karbetoxyethenyl)-9a-aza-9a-homoerytromycinu A. Spektroskopická analýza (NMR, IČ a hmotová spektra) potvrdila předpověděnou a očekávanou strukturu této sloučeniny.

50

Příklad 3: 9-deoxo-9a-N-(β,β-dikyanoethenyl)-9a-aza-9a-homoerytromycin A

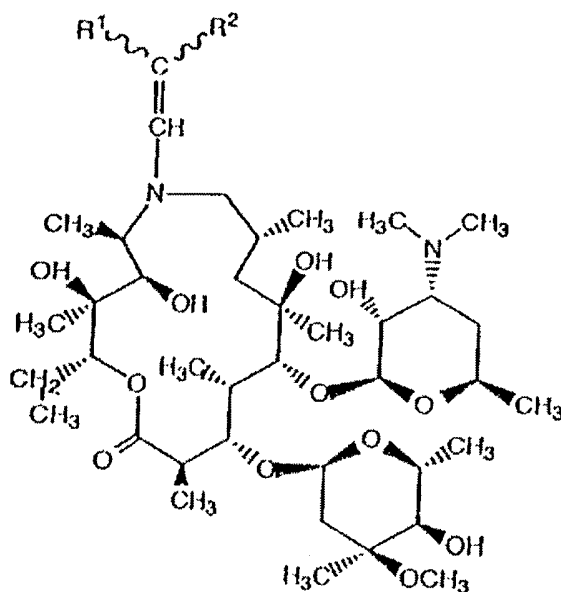
Roztok 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerytromycinu A (7,27 g, 0,01 mol) a dinitrilu kyseliny (ethoxymethylen)malonové (1,6 g, 0,01 mol) v toluenu (30,0 ml) byl míchán přibližně 8 hodin při teplotě přibližně 70 °C. Po ochlazení reakční směsi na laboratorní teplotu se oddělila pryskyřičná sraženina. Toluenový roztok byl dekantován a pryskyřičná sraženina byla nejprve rozpuštěna v acetonu (15,0 ml) a vzniklý roztok odpařen do sucha. Tak byl získán surový produkt (3,31 g), z něhož byl chromatografií na silikagelovém sloupci v rozpouštědlovém systému CHCl₃: MeOH = 9:3 získán 9-deoxo-9a-N-(β,β-dikyanoethenyl)-9a-aza-9a-homoerytromycin A. Spektroskopická analýza (NMR, IČ a hmotová spektra) potvrdila předpověděnou a očekávanou strukturu této sloučeniny.

Příklad 4: 9-deoxo-9a-N-(β-acetyl-β-karbetoxyethenyl)-9a-aza-9a-homo-erytromycinu A

Roztok 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerytromycinu A (7,27 g, 0,01 mol) a ethyl-α-(ethoxymethylen)acetoacetátu (2,0 ml, 0,011 mol) v toluenu (30,0 ml) byl míchán přibližně 6 hodin při teplotě 100 až 115 °C. Po ochlazení reakční směsi na laboratorní teplotu se oddělila pryskyřičná sraženina. Toluenový roztok by byl odpařen za sníženého tlaku (2,13 x 10³ Pa). Tak byl získán surový produkt (4,84 g), z něhož byl chromatografií na silikagelovém sloupci v rozpouštědlovém systému CHCl₃: MeOH = 9:1 získán 9-deoxo-9a-N-(β-acetyl-β-karbetoxyethenyl)-9a-aza-9a-homoerytromycin A. Spektroskopická analýza (NMR, IČ a hmotová spektra) potvrdila předpověděnou a očekávanou strukturu této sloučeniny.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. β,β-Disubstituované deriváty 9-deoxo-9a-N-ethenyl-9a-aza-9a-homoerytromycinu A obecného vzorce I



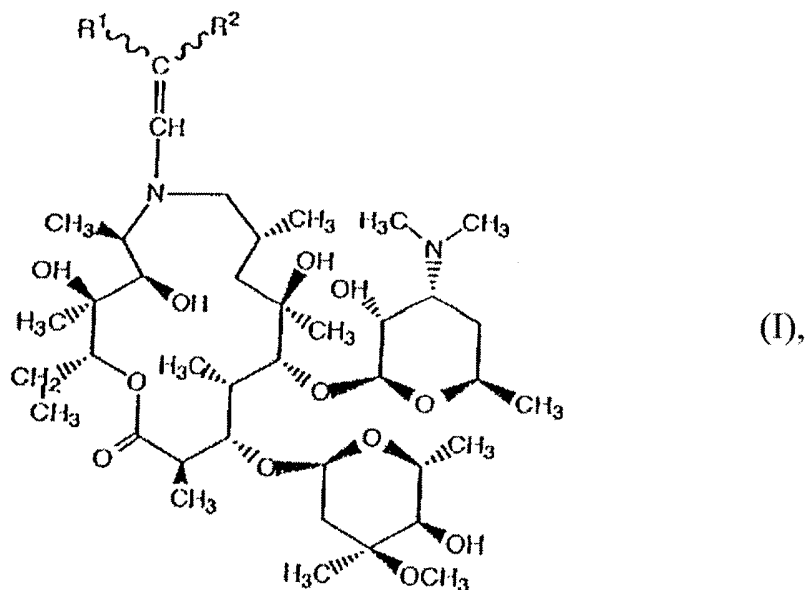
(I),

kde R¹ a R² jsou stejné nebo rozdílné a představují nitrilovou skupinu, nebo karboxylovou skupinu vzorce COOR³, v níž R³ je alkylová skupina C₁-C₄, nebo ketoskupinu vzorce COR⁴, v níž R⁴

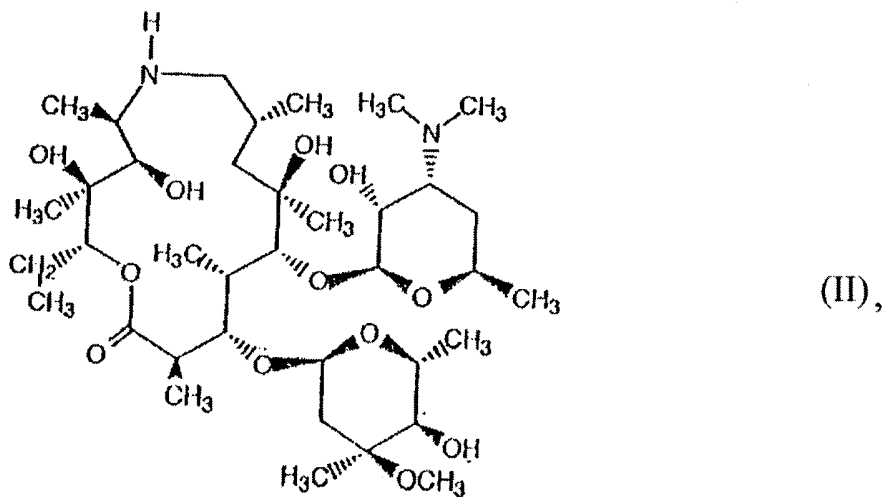
je C_1 až C_4 alkyl, a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s anorganickými či organickými kyselinami.

- 5 2. β,β -Disubstituovaný derivát 9-deoxo-9a-*N*-ethenyl-9a-aza-9a-homoerytromycinu A podle nároku 1, kde R^1 a R^2 jsou stejné a představují karboxylovou skupinu vzorce $COOR^3$.
3. β,β -Disubstituovaný derivát 9-deoxo-9a-*N*-ethenyl-9a-aza-9a-homoerytromycinu A podle nároku 2, kde R^3 představuje C_1 až C_4 alkyl.
- 10 4. β,β -Disubstituovaný derivát 9-deoxo-9a-*N*-ethenyl-9a-aza-9a-homoerytromycinu A podle nároku 3, kde C_1 až C_4 alkylem je ethyl.
- 15 5. β,β -Disubstituovaný derivát 9-deoxo-9a-*N*-ethenyl-9a-aza-9a-homoerytromycinu A podle nároku 1, kde jeden ze substituentů R^1 a R^2 je nitrilová a druhý karboxylová skupina vzorce $COOR^3$.
6. β,β -Disubstituovaný derivát 9-deoxo-9a-*N*-ethenyl-9a-aza-9a-homoerytromycinu A podle nároku 5, kde R^3 představuje C_1 až C_4 alkyl.
- 20 7. β,β -Disubstituovaný derivát 9-deoxo-9a-*N*-ethenyl-9a-aza-9a-homoerytromycinu A podle nároku 6, kde C_1 až C_4 alkylem je ethyl.
8. β,β -Disubstituovaný derivát 9-deoxo-9a-*N*-ethenyl-9a-aza-9a-homoerytromycinu A podle nároku 1, kde substituenty R^1 a R^2 jsou stejné a představují nitril.
- 25 9. β,β -Disubstituovaný derivát 9-deoxo-9a-*N*-ethenyl-9a-aza-9a-homoerytromycinu A podle nároku 1, kde ze substituentů R^1 a R^2 jeden představuje karboxylovou skupinu vzorce $COOR^3$ a druhý představuje ketoskupinu vzorce COR^4 .
- 30 10. β,β -Disubstituovaný derivát 9-deoxo-9a-*N*-ethenyl-9a-aza-9a-homoerytromycinu A podle nároku 9, kde R^3 představuje C_1 až C_4 alkyl.
11. β,β -Disubstituovaný derivát 9-deoxo-9a-*N*-ethenyl-9a-aza-9a-homoerytromycinu A podle nároku 10, kde C_1 až C_4 alkylem je ethyl.
- 35 12. β,β -Disubstituovaný derivát 9-deoxo-9a-*N*-ethenyl-9a-aza-9a-homoerytromycinu A podle nároku 9, kde R^4 představuje C_1 až C_4 alkyl.
- 40 13. β,β -Disubstituovaný derivát 9-deoxo-9a-*N*-ethenyl-9a-aza-9a-homoerytromycinu A podle nároku 12, kde C_1 až C_4 alkylem je methyl.

14. Způsob přípravy β,β -disubstituovaných derivátů 9-deoxo-9a-N-ethenyl-9a-aza-9a-homoerytromycinu A obecného vzorce I



5 kde R^1 a R^2 jsou stejné nebo rozdílné a představují nitrilovou skupinu nebo karboxylovou skupinu vzorce COOR^3 , v níž R^3 představuje C_1 až C_4 alkyl nebo ketoskupinu vzorce COR^4 , v níž R^4 je C_1 až C_4 alkyl a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s anorganickými či organickými kyselinami, **v y z n a č u j í s e t í m**, že 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerytromycin A vzorce II



se podrobí reakci s ethoxymethylenovým derivátem obecného vzorce III



10

v němž R^1 a R^2 jsou stejné nebo rozdílné a představují nitrilovou skupinu, karboxylovou skupinu vzorce COOR^3 , v níž R^3 je C_1 až C_4 alkyl, nebo ketoskupinu vzorce COR^4 , v níž R^4 je C_1 až C_4

alkyl, přičemž tato reakce je prováděna v toluenu, xyleny nebo některém jiném aprotickém rozpouštědle při teplotě 20 až 115 °C, a poté, je-li to žádoucí, je produkt podroben reakci s anorganickými nebo organickými kyselinami.

- 5 **15.** Farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í s e t í m**, že jako účinnou složku obsahuje antibakteriálně účinné množství β,β -disubstituovaných derivátů 9-deoxo-9a-N-ethenyl-9a-aza-9a-homo-erytromycinu A podle nároku 1 spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem.
- 10 **16.** Použití derivátů podle kteréhokoliv z nároků 1 až 13 k přípravě farmaceutických prostředků pro léčbu bakteriálních infekcí.

15

Konec dokumentu
