



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 268 446**

51 Int. Cl.:  
**C07H 17/08** (2006.01)  
**A61K 31/7048** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **03773875 .4**  
86 Fecha de presentación : **10.11.2003**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1575969**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **21.09.2005**

54 Título: **Derivados 9a-N-{N'-[4-(sulfonil)fenilcarbamoil]} sustituidos de 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A y de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronólido A.**

30 Prioridad: **11.11.2002 HR 20020885**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.03.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.03.2007**

73 Titular/es:  
**GlaxoSmithKline istrazivacki centar Zagreb d.o.o.**  
**Prilaz Baruna Filipovica 29**  
**10000 Zagreb, HR**

72 Inventor/es: **Kujundzic, Nedjeljko;**  
**Bukvic Krajacic, Mirjana y**  
**Brajsa, Karmen**

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

**ES 2 268 446 T3**

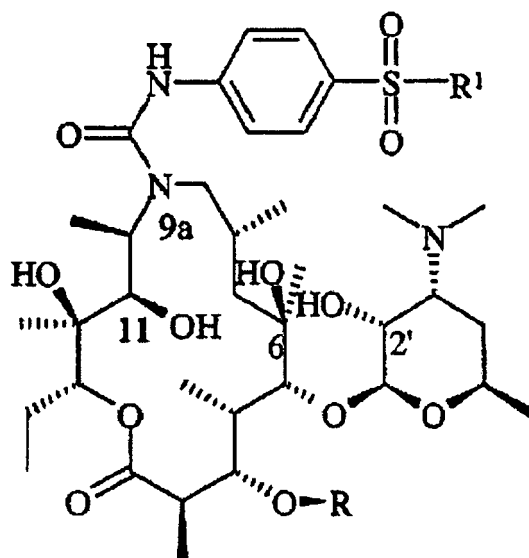
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados 9a-N-{N'-[4-(sulfonil)fenilcarbamoil]} sustituidos de 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A y de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronólido A.

## Problema técnico

La presente invención se refiere a derivados 9a-N-{N'-[4-(sulfonil)fenilcarbamoil]} sustituidos de 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A y de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronólido A, nuevos antibióticos macrólidos semisintéticos de la serie de las azálidas que tienen actividad antibacteriana, de fórmula general 1



(1)

donde R representa H o una parte cladinósilo y R<sup>1</sup> representa un grupo cloro, amino, fenilamino, 2-piridilamino, 3,4-dimetil-5-isoxazolilamino y 5-metil-3-isoxazolilamino,

y a sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos con ácidos inorgánicos u orgánicos, a un proceso para la preparación de composiciones farmacéuticas así como a la utilización de las composiciones farmacéuticas obtenidas en el tratamiento de infecciones bacterianas.

## Estado de la técnica anterior

La eritromicina A es un antibiótico macrólido cuya estructura se caracteriza por un anillo macrolactona de 14 miembros que tiene un grupo carbonilo en posición C-9. Fué descubierto por McGuire en 1952 [*Antibiot. Chemother.*, **2** (1952) 281] y durante más de 50 años ha sido considerado como un agente antimicrobiano fiable y eficaz en el tratamiento de enfermedades provocadas por microorganismos Gram-positivos y algunos Gram-negativos. Sin embargo, en medio ácido se convierte fácilmente en anhidroeritromicina A, un metabolito inactivo C-6/C-12 de estructura espirocetal [P. Kurath y col., *Experientia* **27** (1971) 362]. Es bien sabido que la espirociclización del anillo aglicona de la eritromicina A es inhibida con éxito mediante una transformación química de cetonas C-9 o de grupos hidroxilo en posición C-6 y/o C-12. Mediante la oximación de las cetonas C-9 [S. Dokié y col., *Tetrahedron Lett.* **1967**: 1945] y mediante la modificación posterior de la 9(E)-oxima obtenida en 9-[O-(2-metoxietoxi)metiloxima]eritromicina A (ROXITROMICINA) [G.S. Ambrieres, Fr. Pat. 2.473.525, 1981] o en 9(S)-eritromicilamina [R.S. Egan y col., *J. Org. Chem.* **39** (1974) 2492] o en un derivado oxazina más complejo de ésta, 9-desoxo-11-desoxi-9,11-{imino[2-(2-metoxietoxietilideno)oxi]-9(S)-eritromicina A (DIRITROMICINA) [P. Lugar i sur., *J. Crist. Mol. Struct.* **9** (1979) 329], se sintetizaron nuevos macrólidos semisintéticos cuya característica básica, además de una mayor estabilidad en medio ácido, era una mejor farmacocinética y una larga vida media con respecto al antibiótico eritromicina A de origen. En una tercera forma para modificar las cetonas C-9 se hace uso de una reordenación Beckmann de la 9(E)-oxima y de una reducción del iminoéter obtenido (G. Kobrehel i sur., Patente de Estados Unidos 4.328.334, 1982) en 11-aza-10-desoxo-10-dihidroeritromicina A (9-desoxo-9a-aza-9a-homoeritromicina A) bajo ensanchamiento del anillo cetolactona de 14 miembros en un anillo oxalactona de 15 miembros. Mediante la N-metilación reductiva de un grupo 9a-amino según el proceso de Eschweiler-Clark (G. Kobrehel y col., Patente de BE 892.397, 1982) o mediante una protección preliminar del grupo amino por medio de conversión en los N-óxidos correspondientes y luego mediante alquilación y reducción [G.M. Bright y col., Patente de Estados Unidos 4.474.768, 1984] se sintetizó una N-metil-11-aza-10-desoxo-10-dihidroeritromicina A (9-desoxo-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicina A, AZITROMICINA), prototipo de los antibióticos azálidos, que, además de un amplio espectro antimicrobiano que incluye bacterias Gram-

negativas y microorganismos intracelulares, se caracteriza por un mecanismo específico de transporte hacia el sitio de aplicación, una larga vida media biológica y un corto período de terapia. En la EP A 0316128 (G.M. Bright y col.) se revelan los nuevos derivados 9a-alil y 9a-propargil de 9-desoxo-9a-aza-9a-homoeritromicina A y en la Patente de Estados Unidos 4.492.688, 1/1985 (Bright G.M.) se revelan la síntesis y la actividad antibacteriana de los éteres cíclicos correspondientes. En J. Antibiotics **46** (1993) 1239 (G. Kobrehel y col.) se revelan además la síntesis y el espectro de actividad de nuevos carbamatos 9a,11-cíclicos de 9-desoxo-9a-aza-11-desoxi-9a-homoeritromicina A y de derivados O-metil de los mismos.

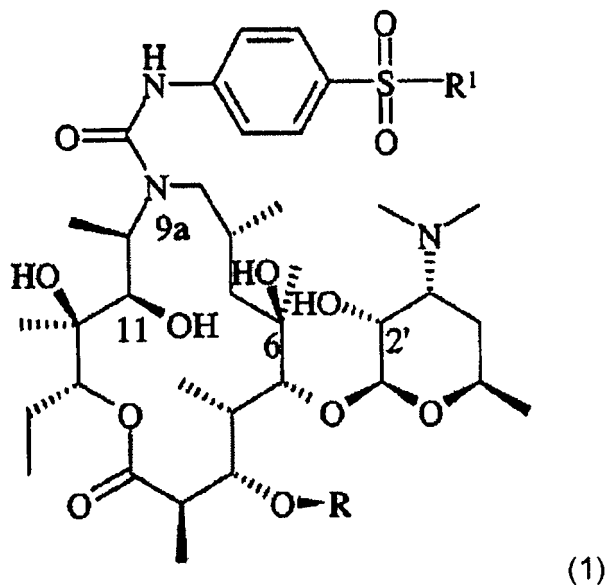
Más recientemente, en la WO 00/66603 se han descrito derivados 9a-N-(N'-arilcarbamoil) de azitromicina.

De acuerdo con el estado de la técnica anterior conocido y establecido, hasta ahora no se han descrito derivados 9a-N-{N'-[4-(sulfonil)fenilcarbamoil]} de 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A y de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronólido A y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos u orgánicos, procesos para la preparación de los mismos, así como los métodos de preparación y utilización de las preparaciones farmacéuticas.

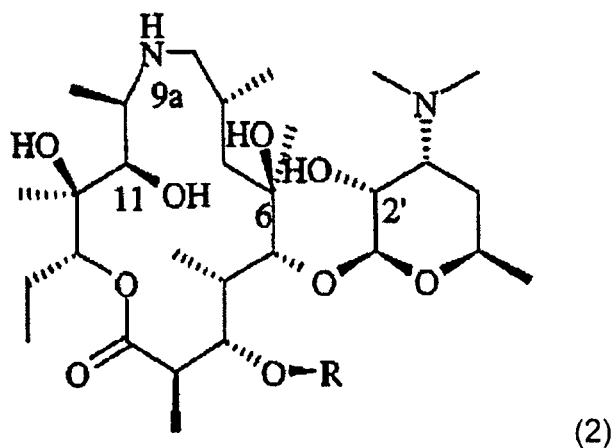
Se ha descubierto y es el objeto de la presente invención que los derivados 9a-N-{N'-[4-(sulfonil)fenilcarbamoil]} de 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A y de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronólido A, nuevos antibióticos macrólidos semisintéticos de la serie de los azálidos y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos u orgánicos pueden prepararse mediante reacción de amoníaco o de una amina sustituida con los derivados 9a-N-{N'-[4-(sulfonil)fenil]carbamoil} de 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A y de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronólido A que se obtienen mediante la reacción de 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A y de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronólido A con 4-(clorosulfonil)fenilisocianato y opcionalmente mediante la reacción de los derivados obtenidos 9a-N-{N'-[4-(sulfonil)fenil]carbamoil} de 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A y de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronólido A con ácidos inorgánicos y orgánicos.

#### Solución técnica

Se ha descubierto que los nuevos derivados sustituidos 9a-N-{N'-[4-(sulfonil)fenilcarbamoil]} de 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A y de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronólido A de fórmula general 1 donde R representa H o un grupo cladinosilo y R<sup>1</sup> representa un grupo cloro,

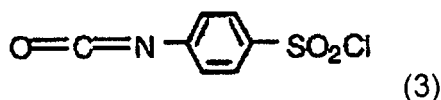


pueden prepararse mediante la reacción de 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A y de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronólido A de fórmula general 2,



donde R representa H o un grupo cladinosilo,

con 4-(clorosulfonil)fenilisocianato, de fórmula 3,



después de haber obtenido los compuestos de fórmula general 1 donde R tiene el significado previo y R<sup>1</sup> representa Cl,

mediante la reacción de los compuestos de fórmula general 1 respectivamente, donde R representa H o un grupo cladinosilo y R<sup>1</sup> representa Cl,

con amoníaco o aminas sustituidas de fórmula general 4 donde R<sup>2</sup> representa H, un grupo fenilo, un grupo 2-piridilo, un grupo 3,4-dimetil-5-isoxazolilo o un grupo 5-metil-3-isoxazolilo,



en tolueno, xileno o en algún otro disolvente aprótico, a una temperatura de 0°C a 110°C.

40 Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, que también son un objeto de la presente invención, se obtuvieron mediante reacción de los derivados sustituidos 9a-N-{N'-[4-(sulfonil)fenilcarbamoil]} de 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A y de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronólido A con una cantidad al menos equimolar del ácido inorgánico u orgánico correspondiente, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido laurilsulfónico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido succínico, ácido etilsuccínico, ácido lactobiónico, ácido oxálico, ácido salicílico y similares, en un disolvente inerte a la reacción. Se aíslan las sales de adición mediante evaporación del disolvente o, como alternativa, mediante filtración después de precipitación espontánea o de precipitación por adición de un codisolvente no polar.

50 Los derivados sustituidos 9a-N-{N'-[4-(sulfonil)fenilcarbamoil]} de 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A y de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronólido A de fórmula general 1 y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos u orgánicos poseen actividad antibacteriana *in vitro*.

55 La concentración inhibidora mínima (MIC) se define como aquella concentración que muestra un 90% de inhibición del crecimiento y se determina por métodos de dilución en caldos de acuerdo con los protocolos del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, M7-A2). La concentración final de las sustancias de prueba se situaba en el rango de 64 a 0,125 µg/ml. Los niveles de MIC para todo el compuesto se determinaron sobre un panel de cepas bacterianas Gram positivas sensibles y resistentes (*S. aureus*, *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*) y sobre cepas Gram negativas (*E. coli*, *H. influenzae*, *E. faecalis*, *M. catarrhalis*).

60 Las sustancias de prueba de los Ejemplos 3 a 7 eran activas sobre las cepas sensibles de *S. pyogenes* (MIC de 2 a 8 µg/ml) y sobre las cepas sensibles se *S. pneumoniae* (MIC de 0,5 a 8 µg/ml). Las sustancias de los Ejemplos 3 y 4 mostraban fuerte actividad antimicrobiana sobre la cepa resistente iMLS *S. pyogenes* (MIC de 2 µg/ml).

65 Los resultados obtenidos para las sustancias de los Ejemplos 3 a 7, expresados como MIC en mg/ml, sugieren un uso potencial éstas como agentes de esterilización, por ejemplo de salas e instrumentos médicos, y como agentes microbianos industriales, por ejemplo para la protección de revestimientos de madera y paredes.

## ES 2 268 446 T3

El proceso para preparar los derivados 9a-N-{N'-[4-(sulfonil)fenil]carbamoil}} de 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A y de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronólido A de esta invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos que no deben ser considerados en modo alguno como una limitación del alcance de la misma.

5

### Ejemplo 1

#### *9-Desoxo-9-dihidro-9a-N-[[4-(clorosulfonil)fenil]carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A*

10 Se agitó durante 1 hora a una temperatura de 0°-5°C una mezcla de 1,35 g (1,84 mmol) de 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A y 0,40 (1,84 mmol) de 4-(clorosulfonil)fenilisocianato y 30 ml de tolueno seco. Se evaporó la mezcla de reacción a baja presión hasta sequedad para producir 9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[[4-(clorosulfonil)fenil]carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A bruta. El producto puro se obtuvo por cromatografía del producto bruto en columna de gel de sílice utilizando cloruro de metileno como disolvente.

15

MS(ES<sup>+</sup>)m/z = 794

### Ejemplo 2

#### *5-O-Desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[[4-(clorosulfonil)fenil]carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritronólido A*

20 De forma análoga al proceso presentado en el Ejemplo 1 se obtuvo un producto bruto a partir de 1,95 g (2,0 mmol) de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronólido A y 0,43 g (2,0 mmol) de 4-(clorosulfonil)fenilisocianato en 30 ml de tolueno seco por cromatografía en columna de gel de sílice con cloruro de metileno como disolvente. Se obtuvo 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[[4-(clorosulfonil)fenil]carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritronólido A puro.

25

MS(ES<sup>+</sup>)m/z = 794

### Ejemplo 3

#### *9-Desoxo-9-dihidro-9a-N-[[4-(clorosulfonil)fenil]carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A*

30 Se agitó durante aproximadamente 1 hora a una temperatura de 0°-5°C una solución de 1,35 g (1,84 mmol) de 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A y 0,4 (1,84 mmol) de 4-(clorosulfonil)fenilisocianato en 30 ml de tolueno seco. A la mezcla de reacción se añadieron 5,0 ml (4,55 g; 61,5 mmol) de una disolución acuosa al 23% de amoníaco y se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente. Se filtró el producto bruto, a partir del cual se realizó una cromatografía en columna de gel de sílice utilizando el sistema disolvente cloruro de metileno:metanol = 9:1. Se obtuvo 9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[[4-(aminosulfonil)fenil]carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A.

35

IR (KBr)/cm<sup>-1</sup> = 1727, 1638, 1593, 1552, 1126, 1013

45 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>/δ) = 4,41 (1H, H-1'), 4,76 (1H, H-1''), 4,00 (1H, H-3), 3,41 (1H, H-5), 3,20 (3H, 3''-OCH<sub>3</sub>), 2,89 (1H, 4''), 2,50 (6H, 3'-N'(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,26 (1H, H-2''a), 1,51 (1H, H-2''b), 1,29 (1H, H-8), 0,96 (3H, 10-CH<sub>3</sub>), 0,89 (3H, 4-CH<sub>3</sub>), 0,80 (3H, H-15)

50

<sup>13</sup>C-NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>/δ) = 175,6 (C-1), 155,5 (9a-NCONH), 101,9 (C-1'), 95,2 (C-1''), 84,1 (C-5), 78,3 (C-3), 48,8 (3''-OCH<sub>3</sub>), 44,5 (C-2), 27,6 (C-8), 19,9 (8-CH<sub>3</sub>), 9,2 (10-CH<sub>3</sub>), 11,1 (C-15)

MS(ES<sup>+</sup>)m/z (%) = 933

### Ejemplo 4

#### *9-Desoxo-9-dihidro-9a-N-[[4-(fenilaminosulfonil)fenil]carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A*

55 De forma análoga al proceso descrito en el Ejemplo 3, a partir de 1,35 g (1,84 mmol) de 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A y 0,4 g (1,84 mmol) de 4-(clorosulfonil)fenilisocianato, 1,0 ml (11,0 mmol) de anilina en 30 ml de tolueno seco se obtuvieron 0,8 g de 9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[[4-(aminosulfonil)fenil]carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A pura con los siguientes datos espectrales.

60

IR (KBr)/cm<sup>-1</sup> = 1727, 1638, 1593, 1552, 1126, 1013

65 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>/δ) = 4,45 (1H, H-1'), 4,76 (1H, H-1''), 4,01 (1H, H-3), 3,38 (1H, H-5), 3,22 (3H, 3''-OCH<sub>3</sub>), 2,90 (1H, 4''), 2,50 (6H, 3'-N'(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,26 (1H, H-2''a), 1,52 (1H, H-2''b), 1,27 (1H, H-8), 0,90 (3H, 10-CH<sub>3</sub>), 0,89 (3H, 4-CH<sub>3</sub>), 0,79 (3H, H-15)

## ES 2 268 446 T3

$^{13}\text{C-NMR}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3/\delta$ ) = 179,0 (C-1), 155 (9a-NCONH), 103,8 (C-1'), 95,8 (C-1''), 84,7 (C-5), 79,0 (C-3), 50,0 (3''-OCH<sub>3</sub>), 46,5 (C-2), 27,9 (C-8), 20,4 (8-CH<sub>3</sub>), 9,2 (10-CH<sub>3</sub>), 11,3 (C-15)

MS(ES<sup>+</sup>)m/z (%) = 1009

5

### Ejemplo 5

*9-Desoxo-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(2-piridilaminosulfonil)fenil]carbamoil}-9a-aza-9a-homoeritromicina A*

10 De forma análoga al proceso descrito en el Ejemplo 3, a partir de 1,35 g (1,84 mmol) de 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A, 0,4 g (1,84 mmol) de 4-(clorosulfonil)fenilisocianato y 0,70 g (5,2 mmol) de 2-aminopiridina en 30 ml de tolueno seco se obtuvieron 0,5 g de 9-desoxo-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(2-piridilaminosulfonil)fenil]carbamoil}-9a-aza-9a-homoeritromicina A pura con los siguientes datos espectrales.

15 IR (KBr)/cm<sup>-1</sup> = 1727, 1638, 1593, 1552, 1126, 1013

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3/\delta$ ) = 4,41 (1H, H-1'), 4,75 (1H, H-1''), 4,00 (1H, H-3), 3,38 (1H, H-5), 3,21 (3H, 3''-OCH<sub>3</sub>), 2,89 (1H, 4''), 2,50 (6H, 3'-N'(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,27 (1H, H-2''a), 1,48 (1H, H-2''b), 1,27 (1H, H-8), 0,89 (3H, 10-CH<sub>3</sub>), 0,88 (3H, 4-CH<sub>3</sub>), 0,79 (3H, H-15)

20

$^{13}\text{C-NMR}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3/\delta$ ) = 175,6 (C-1), 155,4 (9a-NCONH), 101,9 (C-1'), 95,1 (C-1''), 84,0 (C-5), 78,1 (C-3), 48,8 (3''-OCH<sub>3</sub>), 46,5 (C-2), 27,6 (C-8), 19,9 (8-CH<sub>3</sub>), 9,1 (10-CH<sub>3</sub>), 11,1 (C-15)

MS(ES<sup>+</sup>)m/z (%) = 1014

25

### Ejemplo 6

*9-Desoxo-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(3,4-dimetil-5-isoxazolilaminosulfonil)fenil]carbamoil}-9a-aza-9a-homoeritromicina A*

30

De forma análoga al proceso descrito en el Ejemplo 3, a partir de 1,35 g (1,84 mmol) de 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A, 0,4 g (1,84 mmol) de 4-(clorosulfonil)fenilisocianato y 0,41 g (3,67 mmol) de 5-amino-3,4-dimetilisoxazol en 30 ml de tolueno seco se obtuvieron 1,5 g de 9-desoxo-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(3,4-dimetil-5-isoxazolilaminosulfonil)fenil]carbamoil}-9a-aza-9a-homoeritromicina A pura.

35

MS(ES<sup>+</sup>)m/z (%) = 1028

### Ejemplo 7

40 *9-Desoxo-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(5-metil-3-isoxazolilaminosulfonil)fenil]carbamoil}-9a-aza-9a-homoeritromicina A*

De forma análoga al proceso descrito en el Ejemplo 3, a partir de 1,35 g (1,84 mmol) de 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A, 0,4 g (1,84 mmol) de 4-(clorosulfonil)fenilisocianato y 0,36 g (3,67 mmol) de 3-amino-5-metilisoxazol en 30 ml de tolueno seco se obtuvieron 0,40 g de 9-desoxo-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(5-metil-3-isoxazolilaminosulfonil)fenil]carbamoil}-9a-aza-9a-homoeritromicina A pura con los siguientes datos espectrales:

45

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3/\delta$ ) = 4,42 (1H, H-1'), 4,75 (1H, H-1''), 4,01 (1H, H-3), 3,39 (1H, H-5), 3,20 (3H, 3''-OCH<sub>3</sub>), 2,89 (1H, 4''), 2,50 (6H, 3'-N'(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,24 (1H, H-2''a), 1,48 (1H, H-2''b), 1,28 (1H, H-8), 0,90 (3H, 10-CH<sub>3</sub>), 0,87 (3H, 4-CH<sub>3</sub>), 0,79 (3H, H-15)

50

$^{13}\text{C-NMR}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3/\delta$ ) = 175,8 (C-1), 155,6 (9a-NCONH), 101,7 (C-1'), 95,8 (C-1''), 84,0 (C-5), 78,3 (C-3), 48,9 (3''-OCH<sub>3</sub>), 45 (C-2), 27,8 (C-8), 20,2 (8-CH<sub>3</sub>), 9 (10-CH<sub>3</sub>), 11,3 (C-15)

MS(ES<sup>+</sup>)m/z (%) = 1014

55

### Ejemplo 8

*5-O-Desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[4-(aminosulfonilfenil)carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritronólido A*

60 De forma análoga al proceso descrito en el Ejemplo 3, a partir de 1,15 g (2,0 mmol) de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronólido A, 0,43 g (2,0 mmol) de 4-(clorosulfonil)fenilisocianato y 5,0 ml (4,55 g; 61,5 mmol) de una disolución acuosa al 23% de amoníaco en 30 ml de xileno se obtuvieron 0,60 g de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-[4-(aminosulfonilfenil)carbamoil]-9a-aza-9a-homoeritronólido A puro con los siguientes datos espectrales:

65

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz; piridina/ $\delta$ ) = 8,16; 7,93; 7,93; 7,5 (1H-fenil), 5,60 (1H, H-13), 5,1 (1H, H-1'), 4,41 (1H, H-5), 4,30 (1H, H-3), 3,61 (1H, H-5'), 3,49 (1H, H-2'), 3,02 (1H, H-2), 2,61 (1H, H-3'), 2,21 (6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,36 (1H, H-14a), 1,70 (1H, H-4'a), 1,87 (1H, H-14b), 1,69 (1H, H-4), 1,52 (1H, H-4'b), 1,58 (3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1,01 (3H, H-15)

## ES 2 268 446 T3

$^{13}\text{C-NMR}$  (500 MHz; piridina/ $\delta$ ) = 178 (C-1), 156,7 (9a-NHCONH), 144,8 (fenil.), 133,2 (fenil.), 131,5; 129,3; 127,6; 115,3 (CH, fenil.), 103,3 (C-1'), 75,0 (C-13), 75,4 (C-3), 69,9 (C-5'), 69,2 (C-2'), 68,0 (C-5), 65,4 (C-3'), 45,6 (C-2), 40,3 (3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 39,1 (C-4), 23,2 (C-14), 29,2 (C-4'), 16,7 (2-CH<sub>3</sub>), 11,4 (C-15)

5 MS(ES<sup>+</sup>)m/z (%) = 775

### Ejemplo 9

10 *5-O-Desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(fenilaminosulfonyl)fenil]carbamoil}-9a-aza-9a-homoeritronólido A*

15 De forma análoga al proceso descrito en el Ejemplo 3, a partir de 1,15 g (2,0 mmol) de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronólido A, 0,43 g (2,0 mmol) de 4-(clorosulfonyl)fenilisocianato y 0,4 ml (0,419 g; 4,4 mmol) de anilina en 30 ml de tolueno seco se obtuvieron 0,70 g de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(fenilaminosulfonyl)fenil]carbamoil}-9a-aza-9a-homoeritronólido A puro con los siguientes datos espectrales:

20  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>/ $\delta$ ) = 4,35 (1H, H-1'), 3,86 (1H, H-3), 3,57 (1H, H-5'), 3,31 (1H, H-2'), 2,67 (1H, H-2), 2,5 (1H, H-3'), 2,30 (6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,96 (1H, H-14a), 1,70 (1H, H-4'a), 1,56 (1H, H-14b), 1,30 (1H, H-4'b), 0,93 (3H, H-15)

$^{13}\text{C-NMR}$  (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>/ $\delta$ ) = 175,8 (C-1), 105,3 (C-1'), 75,4 (C-3), 69,8 (C-5'), 68,9 (C-2'); 64,6 (C-3'), 44,7 (C-2), 39,6 (3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20,9 (C-14), 29,8 (C-4'), 10,4 (C-15)

25 MS(ES<sup>+</sup>)m/z (%) = 851

### Ejemplo 10

30 *5-O-Desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(2-piridilaminosulfonyl)fenil] carbamoil}-9a-aza-9a-homoeritronólido A*

35 De forma análoga al proceso descrito en el Ejemplo 3, a partir de 1,15 g (2,0 mmol) de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronólido A, 0,43 g (2,0 mmol) de 4-(clorosulfonyl)fenilisocianato y 0,4 g (4,2 mmol) de 2-aminopiridina en 30 ml de tolueno seco se obtuvieron 0,80 g de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(2-piridilaminosulfonyl)fenil] carbamoil}-9a-aza-9a-homoeritronólido A puro con los siguientes datos espectrales:

40  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>/ $\delta$ ) = 8,30; 7,64; 7,38; 7,64 (1H, aminopiridina), 4,34 (1H, H-1'), 3,84 (1H, H-3), 3,58 (1H, H-5'), 3,31 (1H, H-2'), 2,63 (1H, H-2), 2,6 (1H, H-3'), 2,29 (6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,94 (1H, H-14a), 1,71 (1H, H-4'a), 1,55 (1H, H-14b), 1,29 (1H, H-4'b), 0,92 (3H, H-15)

$^{13}\text{C-NMR}$  (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>/ $\delta$ ) = 141,5; 140,8; 114,5; 114,1 (aminopiridina), 105,4 (C-1'), 75,3 (C-3), 69,9 (C-5'), 68,9 (C-2'), 64,6 (C-3'), 44,7 (C-2), 39,6 (3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20,9 (C-14), 29,9 (C-4'), 10,4 (C-15)

45 MS(ES<sup>+</sup>)m/z (%) = 852

### Ejemplo 11

50 *5-O-Desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(3,4-dimetil-3-isoxazolilaminosulfonyl)fenil]carbamoil}-9a-aza-9a-homoeritronólido A*

55 De forma análoga al proceso descrito en el Ejemplo 3, a partir de 1,15 g (2,0 mmol) de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronólido A, 0,43 g (2,0 mmol) de 4-(clorosulfonyl)fenilisocianato y 0,45 g (4,0 mmol) de 5-amino-3,4-dimetilisoxazol en 30 ml de tolueno seco se obtuvieron 0,75 g de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(3,4-dimetil-3-isoxazolilaminosulfonyl)fenil]carbamoil}-9a-aza-9a-homoeritronólido A puro con los siguientes datos espectrales:

MS(ES<sup>+</sup>)m/z (%) = 870

### Ejemplo 12

60 *5-O-Desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(5-metil-3-isoxazolilaminosulfonyl)fenil]carbamoil}-9a-aza-9a-homoeritronólido A*

65 De forma análoga al proceso descrito en el Ejemplo 3, a partir de 1,15 g (2,0 mmol) de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronólido A, 0,43 g (2,0 mmol) de 4-(clorosulfonyl)fenilisocianato y 0,39 g (4,0 mmol) de 3-amino-5-metilisoxazol en 30 ml de tolueno seco se obtuvieron 0,7 g de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(5-metil-3-isoxazolilaminosulfonyl)fenil]carbamoil}-9a-aza-9a-homoeritronólido A puro con los siguientes datos espectrales:

## ES 2 268 446 T3

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3/\delta$ ) = 4,36 (1H, H-1'), 3,87 (1H, H-3), 3,56 (1H, H-5'), 3,32 (1H, H-2'), 2,65 (1H, H-2), 2,48 (1H, H-3'), 2,32 (6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,95 (1H, H-14a), 1,70 (1H, H-4'a), 1,55 (1H, H-14b), 1,30 (1H, H-4'b), 0,90 (3H, H-15)

5  $^{13}\text{C-NMR}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3/\delta$ ) = 105,6 (C-1'), 74,6 (C-3), 69 (C-5'), 69,3 (C-2'), 64,6 (C-3'), 44 (C-2), 40,1 (3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21,4 (C-14), 30,2 (C-4'), 10,8 (C-15)

MS(ES<sup>+</sup>)m/z (%) = 856

10

15

20

25

30

35

40

45

50

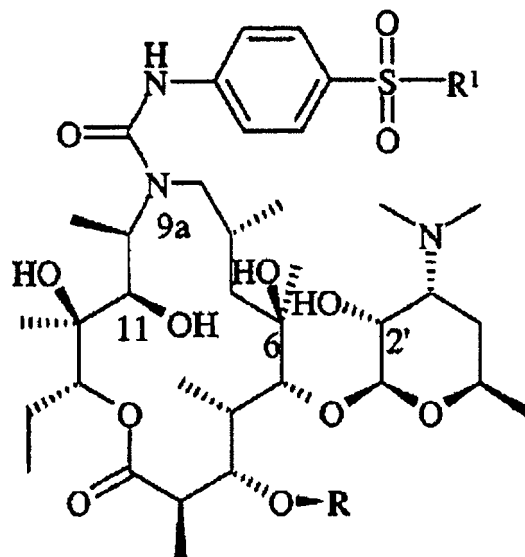
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Derivados 9a-N-{N'-[4-(sulfonil)fenilcarbamoil]} sustituidos de 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A y de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronólido A de fórmula general 1



(1)

donde R representa H o una parte cladinósilo y R<sup>1</sup> representa un grupo cloro, amino, fenilamino, 2-piridilamino, 3,4-dimetil-5-isoxazolilamino y 5-metil-3-isoxazolilamino, y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos u orgánicos.

2. Sustancia según la reivindicación 1, **caracterizada** porque R<sup>1</sup> representa un grupo cloro y R representa una parte cladinósilo.

3. Sustancia según la reivindicación 1, **caracterizada** porque R<sup>1</sup> representa un grupo cloro y R representa H.

4. Sustancia según la reivindicación 1, **caracterizada** porque R<sup>1</sup> representa un grupo amino y R representa una parte cladinósilo.

5. Sustancia según la reivindicación 1, **caracterizada** porque R<sup>1</sup> representa un grupo fenilamino y R representa un grupo cladinósilo.

6. Sustancia según la reivindicación 1, **caracterizada** porque R<sup>1</sup> representa un grupo 2-piridilamino y R representa un grupo cladinósilo.

7. Sustancia según la reivindicación 1, **caracterizada** porque R<sup>1</sup> representa un grupo 3,4-dimetil-5-isoxazolilo y R representa una parte cladinósilo.

8. Sustancia según la reivindicación 1, **caracterizada** porque R<sup>1</sup> representa un grupo 5-metil-3-isoxazolilamino y R representa un grupo cladinósilo.

9. Sustancia según la reivindicación 1, **caracterizada** porque R<sup>1</sup> representa un grupo amino y R representa H.

10. Sustancia según la reivindicación 1, **caracterizada** porque R<sup>1</sup> representa un grupo fenilamino y R representa H.

11. Sustancia según la reivindicación 1, **caracterizada** porque R<sup>1</sup> representa un grupo 2-piridilamino y R representa H.

12. Sustancia según la reivindicación 1, **caracterizada** porque R<sup>1</sup> representa un grupo 3,4-dimetil-5-isoxazolilamino y R representa H.

13. Sustancia según la reivindicación 1, **caracterizada** porque R<sup>1</sup> representa un grupo 5-metil-3-isoxazolilamino y R representa H.

14. Proceso para la preparación de derivados 9a-N-{N'-[4-(sulfonil)fenilcarbamoil]} sustituidos de 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A y de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronólido A de fórmula general 1,

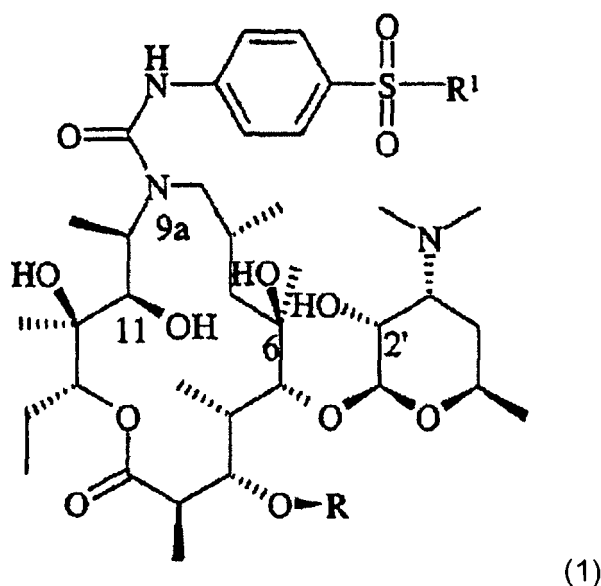
5

10

15

20

25



30

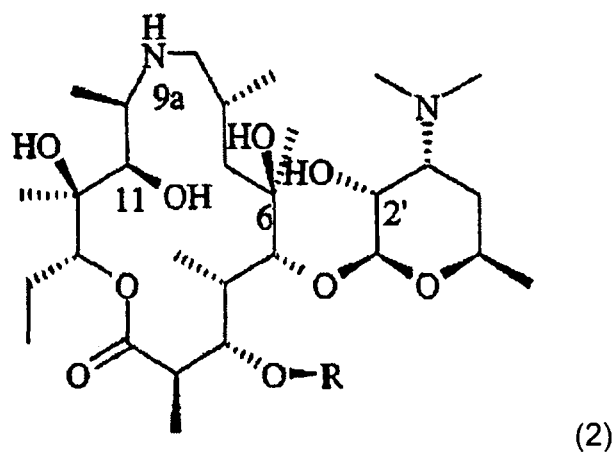
donde R<sup>1</sup> representa un grupo cloro, amino, fenilamino, 2-piridilamino, 3,4-dimetil-5-isoxazolilamino y 5-metil-3-isoxazolilamino y R representa H o un grupo cladinosilo, **caracterizado** porque los derivados 9a-N-{N'-[4-(clorosulfonil)fenil]carbamoil} de 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A y de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronólido A de fórmula general 1, en la cual R<sup>1</sup> representa un grupo cloro y R representa H o un grupo cladinosilo, los cuales pueden prepararse mediante reacción de 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A o de 5-O-desosaminil-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronólido A de fórmula general 2

35

40

45

50

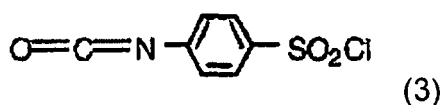


donde R representa H o un grupo cladinosilo,

55

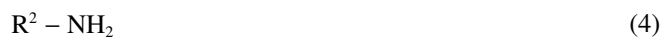
con 4-(clorosulfonil)fenilisocianato, de fórmula 3

60



se someten a reacción con amoníaco o con aminas de fórmula general 4,

65



## ES 2 268 446 T3

donde R<sup>2</sup> representa H o un grupo fenilo, 2-piridilo, 3,4-dimetil-5-isoxazolilo o 5-metil-3-isoxazolilo, en tolueno, xileno o en algún otro disolvente aprótico, a una temperatura de 0°-110°C y luego, si resulta apropiado, a una reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos.

5        15. Composición farmacéutica que comprende un soporte farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz desde el punto de vista antibacteriano de las sustancias según la reivindicación 1.

10        16. Utilización de una sustancia según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para la preparación de composiciones la esterelización de salas e instrumentos médicos así como para la protección de revestimientos de madera y de paredes.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65