



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

① CH 674 009 A5

⑤ Int. Cl.⁵: C 07 D 417/12
A 61 K 31/425
C 07 H 17/08

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑲ Numéro de la demande: 4733/87

⑳ Date de dépôt: 03.12.1987

⑳ Priorité(s): 19.12.1986 US 944283

㉔ Brevet délivré le: 30.04.1990

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 30.04.1990

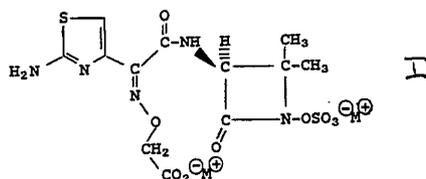
⑦③ Titulaire(s):
E. R. Squibb & Sons, Inc., Princeton/NJ (US)

⑦② Inventeur(s):
Parker, William Lawrence, Pennington/NJ (US)
Cohen, Edward Morton, Princeton Junction/NJ (US)
Koster, William Henry, Pennington/NJ (US)

⑦④ Mandataire:
Kirker & Cie SA, Genève

⑤④ Sels cristallisés de l'acide
(3S(Z))-2(((1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-((2,2-diméthyl-4-oxo-1-(sulfoxy)-3-azétidinyl)amino)-2-oxoéthylidène)-amino)oxy)acétique.

⑤⑦ On décrit des antibiotiques monosulfactame actifs par voie buccale, présentant une structure cristalline et, de ce fait, une meilleure stabilité. Ces antibiotiques comprennent le sel de diérythromycine ou le sel de dicholine de l'acide ayant la formule

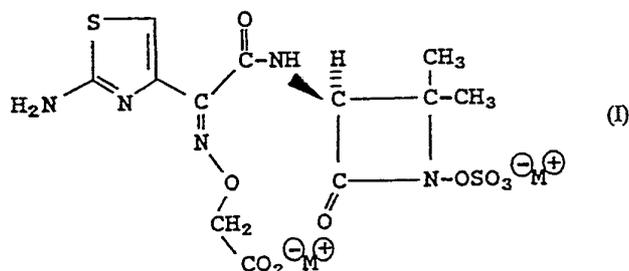


c'est-à-dire l'acide [3S(Z)]-2[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[2,2-diméthyl-4-oxo-1-(sulfoxy)-3-azétidinyl]-amino]-2-oxoéthylidène]-amino]oxy]acétique.

REVENDICATIONS

1. Sels de diérythromycine et de dicholine du composé acide [3S(Z)]-2[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[2,2-diméthyl-4-oxo-1-(sulfoxy)-3-azétidiny]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]acétique.

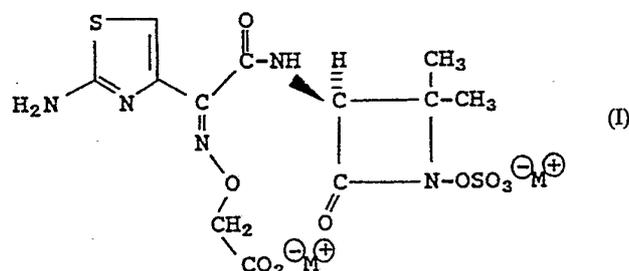
2. Composé selon la revendication 1, sous forme cristallisée.
3. Procédé de préparation d'un composé ayant la formule:



dans laquelle M^{\oplus} est soit l'érythromycine, soit la choline, procédé consistant à faire réagir un acide libre du composé de formule I, où $M^{\oplus} = H^{\oplus}$, avec soit l'érythromycine, soit la choline, en présence d'un solvant, de manière à obtenir le sel de diérythromycine ou de dicholine du composé de formule I.

DESCRIPTION

L'invention a pour objet des antibiotiques monosulfactame actifs par voie buccale, présentant une structure cristallisée et, de ce fait, une meilleure stabilité. Ces antibiotiques comprennent le sel de diérythromycine ($M^{\oplus} = \text{érythromycine} \cdot H^{\oplus}$) ou le sel de dicholine ($M^{\oplus} = \text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^{\oplus}(\text{CH}_3)_3$) de l'acide ($M^{\oplus} = H^{\oplus}$) ayant la formule suivante:



c'est-à-dire l'acide [3S(Z)]-2[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[2,2-diméthyl-4-oxo-1-(sulfoxy)-3-azétidiny]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]acétique.

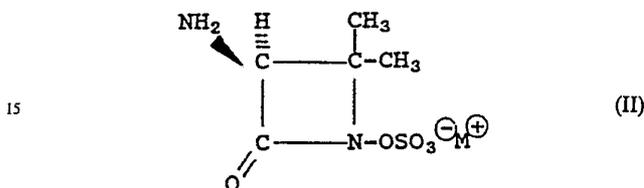
Les antibiotiques monosulfactame actifs par voie orale de la présente invention, comprenant les sels de diérythromycine ($M^{\oplus} = \text{érythromycine} \cdot H^{\oplus}$) ou de dicholine ($M^{\oplus} = \text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^{\oplus}(\text{CH}_3)_3$) de l'acide ($M^{\oplus} = H^{\oplus}$) de formule I, sont caractérisés par une structure cristalline particulière. Cette structure cristalline confère une bonne stabilité chimique à ces composés. Ces sels présentent également une bonne activité vis-à-vis d'un large spectre de bactéries Gram négatif. En outre, le sel de diérythromycine possède une bonne activité vis-à-vis des bactéries Gram positif. Ces propriétés, ainsi que d'autres qualités, font de ces antibiotiques des agents médicamenteux extrêmement utiles.

Bien que la technique antérieure ait décrit de façon générale les sels pharmaceutiquement acceptables de l'acide ($M^{\oplus} = H^{\oplus}$) de formule I, les sels de diérythromycine et de dicholine dudit acide n'ont pas été décrits jusqu'à présent. On considère que ces sels présentant une structure cristalline particulière possèdent le degré maximal de stabilité chimique à l'état solide. De ce fait, étant donné que la plupart des sels pharmaceutiquement acceptables de l'acide ($M^{\oplus} = H^{\oplus}$) de formule I décrits dans la technique antérieure possédaient une structure amorphe, il était inattendu qu'une combinaison

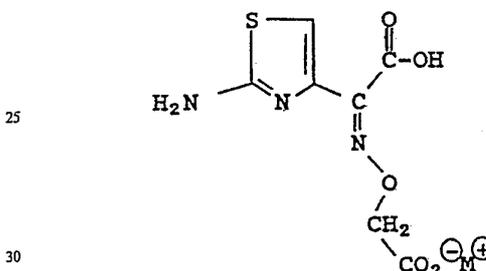
2

d'hydroxyde d'érythromycine ou de choline avec l'acide ($M^{\oplus} = H^{\oplus}$) de formule I produise cette structure cristalline stable. En effet, les sels de monoérythromycine, de monoérythromycine sodique et de monocholine de l'acide ($M^{\oplus} = H^{\oplus}$) de formule I sont tous amorphes. De façon surprenante, le sel de diérythromycine et le sel de dicholine présentent une structure cristalline particulière permettant d'obtenir des composés de stabilité accrue, en plus de leur large spectre antimicrobien.

L'acide libre ($M^{\oplus} = H^{\oplus}$) de formule I peut être préparé par acylation d'un composé de formule:



avec un composé de formule:



(y compris les formes dérivées inhibées et activées de ce composé, telles que les halogénures d'acide carboxylique ou les anhydrides d'acide carboxylique) en utilisant les méthodes classiques de la technique connue.

La réaction de l'acide libre de formule I dans un solvant, tel que le méthanol ou l'éthanol, avec l'érythromycine ou la choline fournit les sels désirés. Par exemple, dans la réaction précitée, l'acide libre peut être amené à réagir avec le monohydrate d'érythromycine ou l'hydroxyde de choline (c'est-à-dire l'hydroxyde de triméthyl-(2-hydroxyéthyl)ammonium).

En procédant autrement, c'est-à-dire en partant de la forme sel de l'acide libre, la fraction cationique du sel peut être éliminée par des méthodes connues, telles qu'un traitement par une résine échangeuse de cations forts. L'acide libre de formule I ainsi formé est alors amené à réagir avec l'érythromycine ou la choline pour former le produit désiré.

Pour combattre un large spectre d'infections bactériennes chez des mammifères, des compositions pharmaceutiques contenant les sels de l'invention peuvent être administrées à un mammifère qui en a besoin, de façon à délivrer 1,4 mg/kg/jour à environ 350 mg/kg/jour, de préférence d'environ 14 mg/kg/jour à environ 100 mg/kg/jour de composé actif. Tous les modes d'administration qui ont été utilisés dans le passé pour délivrer des pénicillines et des céphalosporines dans des sites infectés sont également envisagés pour l'emploi avec la nouvelle famille de β -lactames de la présente invention. De telles méthodes d'administration comprennent l'administration par voie orale, intraveineuse, intramusculaire ou en suppositoires. Le sel de dicholine est actif contre les bactéries Gram négatif, cependant que le sel de diérythromycine est actif contre les bactéries Gram négatif et Gram positif.

Bien que les sels de diérythromycine et de dicholine de l'acide ($M^{\oplus} = H^{\oplus}$) de formule I soient employés de préférence comme composés cristallisés, les formes amorphes de ces sels sont également de nouveaux agents antibactériens efficaces. En tant que tels, les sels amorphes de diérythromycine et de dicholine entrent également dans le cadre de l'invention.

Les exemples suivants illustrent des formes d'exécution spécifiques des nouveaux antibiotiques, la présente invention n'étant toutefois pas limitée par les détails spécifiés.

Exemple 1:

Sel de dicholine de l'acide [3S(Z)]-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[2,2-diméthyl-4-oxo-1-(sulfoxy)-3-azétidiny]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]acétique

A. *Acide 2-amino-α-[[2-(diphénylméthoxy)-2-oxo-éthoxy]imino]-4-thiazolacétique, 1H-benzotriazol-1-yl ester*

L'acide (Z)-2-amino-α-[[2-(diphénylméthoxy)-2-oxoéthoxy]imino]-4-thiazolacétique (6,165 g, 15,0 mmoles) et du 1-hydroxybenzotriazole (2,115 g, 15,0 mmoles, séché sous vide à 80° C pendant 18 heures) dans du diméthylformamide (30 ml) sont refroidis à -5° C, agités vigoureusement, puis on ajoute du dicyclohexylcarbodiimide (3,708 g, 18,0 mmoles). Au bout de 5 heures, on filtre le mélange, tout en lavant les matières solides avec du diméthylformamide (10 ml) refroidi par de la glace. Le filtrat est ensuite refroidi dans un bain de glace, puis dilué avec de l'acétate d'éthyle (150 ml). La solution est lavée avec 5 portions de 40 ml d'eau glacée contenant une solution saline (2 ml), séchée sur sulfate de magnésium anhydre et filtrée. Le filtrat est concentré sous vide, et le résidu solide est trituré avec de l'éther (50 ml), filtré sous aspiration, lavé à l'éther (20 ml) et séché sous vide, ce qui donne 6,48 g du composé A du titre, p. f. (point de fusion) 97 + ° C.

B. *Acide (S)-(1-hydroxy-2,2-diméthyl-4-oxo-3-azétidiny] carbamique, 1,1-diméthyléthyl ester*

De l'acide (S)-[2,2-diméthyl-4-oxo-1-(phénylméthoxy)-3-azétidiny]carbamique, 1,1-diméthyléthyl ester (14,77 g) est dissous dans 100 ml d'éthanol à 15% dans l'acétate d'éthyle. On ajoute à cette solution du palladium 5% sur carbone (0,75 g) et on fait passer un courant d'hydrogène dans ce mélange pendant 1,5 heure. Le mélange réactionnel est filtré sur un tampon de célite, puis rincé avec de l'éthanol à 15% dans l'acétate d'éthyle (35 ml), puis avec de l'acétate d'éthyle (50 ml). Le filtrat est concentré sous vide pour donner 10,6 g d'un produit solide blanc. Ce produit solide est dissous dans de l'acétate d'éthyle chaud (25 ml, 10 minutes, bain à 85° C) pour donner une solution incolore. On laisse reposer la solution pendant 30 minutes à température ambiante, puis 1,5 heure dans un bain de glace, afin qu'elle cristallise. Les cristaux sont rassemblés, lavés avec 10 ml d'acétate d'éthyle froid, puis séchés sous vide pour donner 8,82 g du composé B du titre. Par recristallisation du résidu, 1,6 g, de la liqueur mère, par 8 ml d'acétate d'éthyle, on obtient 0,87 g supplémentaire du composé B du titre. Le rendement combiné du produit recristallisé est de 9,69 g.

C. *Sulfate de (S)-3-amino-2,2-diméthyl-4-oxo-3-azétidiny]*

De l'acide chlorosulfonique (7 ml) est dissous dans du dichlorométhane (210 ml) et refroidi à -40° C sous argon, dans un récipient (500 ml) muni d'un agitateur disposé à la partie supérieure. De la pyridine est ajoutée goutte à goutte (20,8 ml) en l'espace de 10 minutes. La suspension épaisse blanche est agitée pendant 10 minutes dans un bain à 0° C, et pendant 10 minutes dans un bain à température ambiante. Le composé B du titre est ajouté (11,5 g), en rinçant avec du chlorure de méthylène (20 ml), puis le mélange est agité pendant 3,5 heures à température ambiante. On ajoute de l'eau (250 ml) et de l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (17 g), puis le mélange est agité et séparé en plusieurs couches. La couche aqueuse est réextraite au dichlorométhane (2 x 50 ml). L'extrait combiné de dichlorométhane est séché sur du sulfate de sodium/sulfate de magnésium, et le mélange est filtré et concentré sous vide. On dissout le résidu dans l'acétate d'éthyle (50 ml) et on laisse reposer à 5° C pendant 1 heure. On filtre le mélange et on rince le produit solide avec de l'acétate d'éthyle (2 x 25 ml). Le filtrat global est concentré sous vide pour donner le sulfate brut.

On dissout le sulfate brut (30 g) dans le dichlorométhane (125 ml). On ajoute de l'anisole (10 ml) au mélange, lequel est ensuite refroidi sous argon à -5° C. De l'acide trifluoroacétique (50 ml) est ajouté en l'espace de 10 minutes, et la solution est agitée pendant 2,5 heures à -5 à 0° C. Le mélange est dilué avec de l'acétate d'éthyle (50 ml) et filtré sous argon. Le produit solide est lavé avec deux portions de 50 ml de dichlorométhane et quatre portions de 50 ml d'acétate d'éthyle. Le produit solide est ensuite séché sous vide pendant 1 heure à 35-50° C, et pendant 18 heures à température ambiante, ce qui donne le composé brut C du titre (9,4 g), sous la forme d'un solide granulaire blanc.

Le produit solide brut (0,5 g) est mis en suspension dans l'éthanol absolu (15 ml) et de l'eau (6 ml) est ajoutée. Le mélange est agité pendant 1 minute dans un bain à 50° C, puis filtré en rinçant à l'éthanol (5 ml). Le filtrat est concentré sous vide au-dessous de 25° C, à environ 10 ml. La suspension obtenue est refroidie à 0° C pendant 15 minutes et filtrée. Les cristaux sont lavés à l'éthanol froid (2 ml) et séchés sous vide à température ambiante pour donner 0,317 g du composé C du titre, sous forme de fines aiguilles blanches (p. f. = 140-142° C).

D. *Acide [3S(Z)]-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[2,2-diméthyl-4-oxo-1-(sulfoxy)-3-azétidiny]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]acétique, diphénylméthyl ester, sel de tétrabutylammonium*

De la triéthylamine (0,14 ml, 1,0 mmole) est ajoutée à une suspension refroidie par de la glace, du composé C du titre (0,213 g, 1,0 mmole) dans du dichlorométhane (10 ml). Le composé A du titre (0,547 g, 1,0 mmole) est ajouté, puis on ajoute un second équivalent de triéthylamine (0,14 ml, 1,0 mmole). On retire le bain de glace et on agite le mélange pendant 6,5 heures à la température ambiante. Le mélange réactionnel est de nouveau refroidi dans un bain de glace et mélangé avec une solution refroidie par de la glace, d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (0,339 g, 1,0 mmole) dans l'eau (15 ml). La phase dichlorométhane est lavée par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium (0,126 g, 1,5 mmole dans 10 ml d'eau), puis agitée avec du sulfate de magnésium pendant 10 minutes, filtrée, et le solvant est éliminé sous vide. Le produit est séché sous vide, sur pentoxyde de phosphore, pendant 2 jours, ce qui donne le composé D du titre (0,80 g), sous la forme d'un solide vitreux.

E. *Acide [3S(Z)]-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[2,2-diméthyl-4-oxo-1-(sulfoxy)-3-azétidiny]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]acétique*

Une solution du composé D du titre (4,101 g, ~ 5 mmoles) et d'anisole (1 ml) est refroidie à -15° C et traitée par de l'acide trifluoroacétique (15 ml), tout en agitant très vigoureusement. Après 1 heure au-dessous de -10° C, le ballon réactionnel est transféré dans un bain de glace. On introduit de l'acétate d'éthyle (150 ml), au moyen d'une ampoule à robinet, en l'espace de 15 minutes et l'on poursuit l'agitation à température ambiante pendant 15 minutes. Le mélange est filtré et le solide est lavé à l'acétate d'éthyle (25 ml), puis séché sous vide, ce qui donne 2,34 g du composé E du titre.

F. *Acide [3S(Z)]-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[2,2-diméthyl-4-oxo-1-(sulfoxy)-3-azétidiny]amino]-2-oxoéthylidène]-amino]oxy]acétique, sel de dicholine*

A une solution filtrée de l'acide libre de la partie E (7,60 g, 13,7 mmoles) dans 200 ml d'éthanol à 95%, on ajoute une solution d'hydroxyde de choline dans l'éthanol absolu (53 ml d'une solution 0,465M, 24,6 mmoles, 90% de la quantité théorique requise), goutte à goutte, en l'espace de 6 minutes. A la solution obtenue, laquelle est jaune pâle et légèrement trouble, on ajoute, sous bonne agitation, de l'isopropanol (250 ml) en l'espace de 8 minutes, et la solution obtenue est cristallisée. Après agitation pendant 20 minutes, on ajoute de l'isopropanol (82 ml) en l'espace de 10 minutes. Après agitation pendant 25 minutes supplémentaires, le mélange est refroidi dans un bain de glace. Après agitation pendant 20 minutes, on ajoute de l'isopropanol (82 ml) en l'espace de 10 minutes. Après agi-

tation pendant encore 15 minutes, on ajoute de l'isopropanol (82 ml) en l'espace de 10 minutes. Après nouvelle agitation pendant 20 minutes, on ajoute de l'isopropanol (82 ml) en l'espace de 10 minutes. Après nouvelle agitation pendant 1 heure à 0° C, le mélange est filtré sous azote, lavé avec deux portions de 50 ml d'isopropanol et séché sous vide pour donner 7,08 g du composé du titre. La cristallinité est confirmée par diffraction aux rayons X.

Exemple 2:

Acide [3S(Z)]-2[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[2,2-diméthyl-4-oxo-1-(sulfoxy)-3-azétidiny]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-acétique, sel de diérythromycine

A. *Acide [3S(Z)]-2[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[2,2-diméthyl-4-oxo-1-(sulfoxy)-3-azétidiny]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-acétique*

Une solution de sel de dicholine de l'exemple 1 (250 mg, 0,383 mmole) dans 2,5 ml d'eau est placée dans une colonne de 2 ml

de Dowex 50W-X2(H+), 200 à 400 mesh, et la colonne est éluée jusqu'à ce que l'effluent soit neutre, moment auquel l'effluent contient le composé A du titre.

B. *Acide [3S(Z)]-2[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[2,2-diméthyl-4-oxo-1-(sulfoxy)-3-azétidiny]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]acétique, sel de diérythromycine*

A une solution de monohydrate d'érythromycine (575 mg, 0,765 mmole) dans 5 ml de méthanol, on ajoute 8,4 ml de l'effluent obtenu dans la partie A, tout en agitant. La solution limpide obtenue est concentrée sous vide pour éliminer le méthanol, ce qui donne 5,6 g d'une pâte aqueuse épaisse. Celle-ci est lavée par centrifugation avec une portion de 10 ml et deux portions de 5 ml d'eau, puis séchée à poids constant sous vide, à température ambiante, ce qui donne 369 mg d'un produit solide. Par équilibre avec l'humidité ambiante pendant 36 heures, on obtient 393 mg du composé du titre, sous la forme d'un produit solide. La cristallinité a été confirmée par diffraction aux rayons X, selon la méthode Debye-Scherrer.