

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 100 442

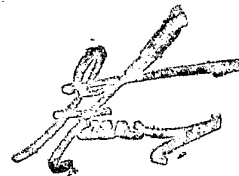
REQUERENTE: ABBOTT LABORATORIES, norte-americana, com sede em One Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064-3500, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "Derivados da eritromicina, seu processo de preparação e uso e composições farmacêuticas"

INVENTORES: Paul A. Lartey, Shari DeNinno e Ramin Feghih

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

Estados Unidos da América em 3 de Maio de 1991 sob o nº 695 176.

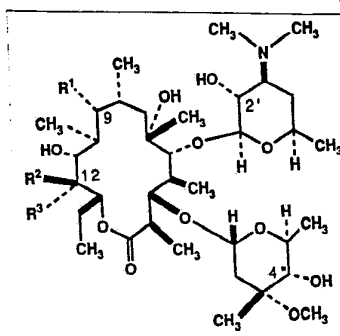


PATENTE Nº 100 442

"Derivados da eritromicina, seu processo de preparação e uso e composições farmacêuticas"

RESUMO

O presente invento refere-se a compostos anti-bacterianos possuindo a fórmula



e a seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que R^1 é $-NR^4R^6$, onde R^4 e R^6 são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, alquilo inferior e arilalquilo ou, em conjunto, R^4 e R^6 formam um heterociclo contendo azoto, ligado pelo átomo de azoto; R^2 é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, $-OH$ e, quando R^3 for metileno, oxigénio de modo a formar um epóxido; e R^3 é seleccionado do grupo constituído por $-CH_2OH$, $-NR^4R^6$, $-(CH_2)_nNR^4R^6$ e, quando R^2 for oxigénio, metileno de modo a formar um epóxido, onde n é 1-4 e R^4 e R^6 são definidos como anteriormente, com a condição de que quando R^2 é $-OH$, R^3 não poder ser $-NR^4R^6$; ou R^2 e R^3 em conjunto são $=CH_2$;

refere-se também a processos e intermediários úteis na preparação dos compostos anteriores, assim como a composições contendo os mesmos e ao seu uso.

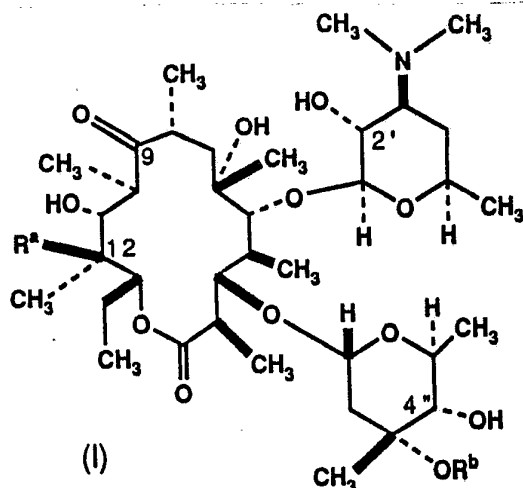
MEMÓRIA DESCRITIVA

Campo técnico

O presente invento refere-se a novos macrólidos semi-sintéticos, possuidores de actividade antibacteriana e úteis no tratamento e prevenção de infecções bacterianas. Mais particularmente, o invento está relacionado com derivados modificados em C-12,21 de (9R)-9-amino-9-desoxoeritromicina, processos para a sua preparação, composições contendo tais compostos e métodos para usar as mesmas.

Antecedentes do invento

As eritromicinas A a D, representadas pela fórmula (I)

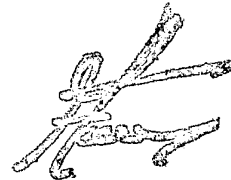


Eritromicina

	R ^a	R ^b
A	-OH	-CH ₃
B	-H	-CH ₃
C	-OH	-H
D	-H	-H

são agentes antibacterianos potentes e bem conhecidos. A eritromicina A em particular é amplamente utilizada para tratar e prevenir infecções bacterianas. Tal como com outros antibacterianos, foram, no entanto, identificadas estirpes bacterianas que possuem resistência ou susceptibilidade insuficiente à eritromicina. Consequentemente, numerosos investigadores prepararam derivados químicos da eritromicina, numa tentativa de obter análogos que tenham perfis modificados ou melhorados de actividade antibiótica.

Exemplos de tais análogos incluem os derivados de (9R)-9,9-di-hidro-9,11-di-O-tiocarbonileritromicina A, relatados por

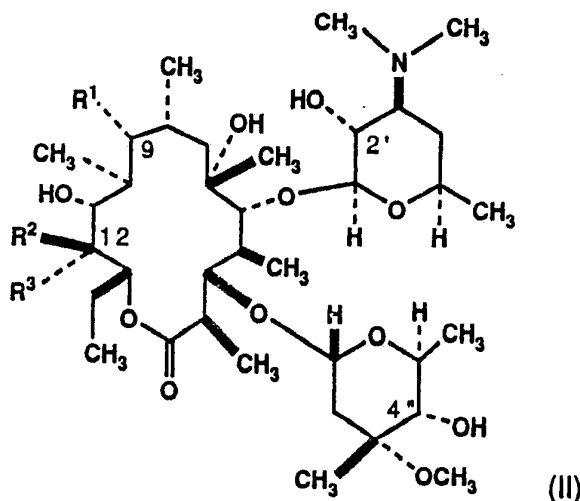


Hauske et al. em J. Org. Chem., 48:5138 (1983), e de 12,12'-anidro-(9R) hidroxí-9-desoxoeritromicina, preparados a partir destes, de acordo com Hauske, no Pedido de Patente Europeia N°. 303471, publicado em 15 de Fevereiro de 1989. Estes últimos derivados são caracterizados pela presença, no produto final ou durante a síntese, de ésteres de alcenoato C₂-C₆ na posição 4'', e preferencialmente de um grupo acetato 4''. No entanto, tais substituintes parecem resultar numa redução de actividade antibacteriana, assim como numa limitação na gama de possíveis substituintes noutras posições, quando a porção alcenoato 4'' é finalmente removida.

Outros análogos da eritromicina incluem aqueles em que a cetona na posição 9 está substituída com uma amina tal como na (9S)-9-amino-9-desoxoeritromicina A (eritromicilamina), descrita por Massey et al. na Patente dos E.U. N°. 3 652 537, registada em 28 de Março de 1972. Os derivados destes análogos substituídos na posição 9-N, também já foram relatados, como por Bonjoukliah et al. no Pedido de Patente Europeia N°. 238 178, publicado em 23 de Setembro de 1987, e por Pariza et al. na Patente Europeia 345 627, publicada em 13 de Dezembro de 1989, e por Maring et al. em 29th ICACC, Abstr. 1023-1025, 1989 (descrevendo derivados azacíclicos). Não tem contudo havido sugestão de funcionalização adicional dos derivados substituídos na posição 9-N por modificação em C-12 e C-21.

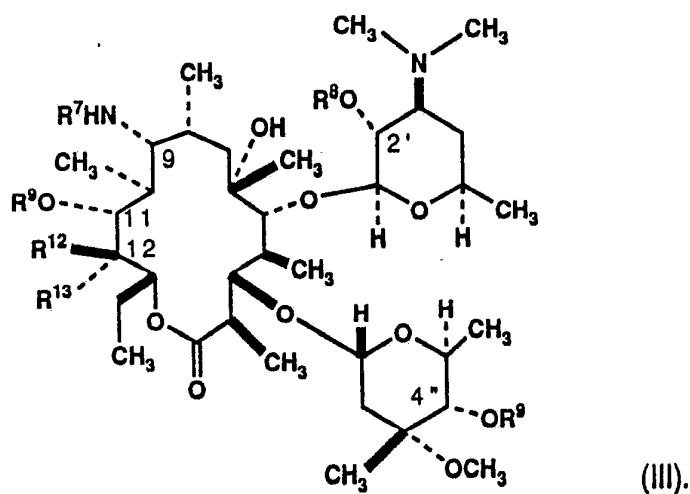
Sumário do invento

O presente invento compreende novos derivados da eritromicina possuindo a fórmula (II)



e sais destes farmacêuticamente aceitáveis. Na fórmula (II), R^1 é $-NR^4R^6$ em que R^4 e R^6 são independentemente um do outro, seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, alquilo inferior e arilalquilo ou, em conjunto, formam um heterociclo contendo azoto, ligado pelo átomo de azoto. Também na fórmula (II), R^2 pode ser hidrogénio ou $-OH$, enquanto R^3 pode ser seleccionado do grupo constituído por $-CH_2OH$, $-NR^4R^6$ e $-(CH_2)_nNR^4R^6$, em que n é 1-4 e R^4 e R^6 são definidos como acima, com a condição de que quando R^2 é $-OH$, R^3 não pode ser $-NR^4R^6$. Alternativamente, R^3 pode ser metileno e R^2 um átomo de oxigénio que, conjuntamente com C-12, forma um epóxido. Estes compostos demonstraram possuir actividade antibacteriana contra vários patogénios.

O presente invento também compreende processos sintéticos para a preparação dos compostos do invento, bem como de novos intermediários úteis nestes, que possuem a fórmula (III)



Na fórmula (III), R^7 é hidrogénio ou um primeiro grupo protector adequado, tal como um carbobenxiloxycarbonilo; R^8 é hidrogénio ou um segundo grupo protector adequado, tal como acetilo; e R^9 é hidrogénio ou um terceiro grupo protector facilmente removível, tal como formilo, com a condição de que pelo menos um entre R^7 , R^8 e R^9 tem que ser diferente de hidrogénio. Também na fórmula (III), R^{12} e R^{13} podem, em conjunto, ser um único átomo de carbono com ligação dupla a C-12. Alternativamente, R^{13} pode ser metileno e R^{12} um átomo de

oxigênio que, em conjunto com C-12, formam um epóxido.

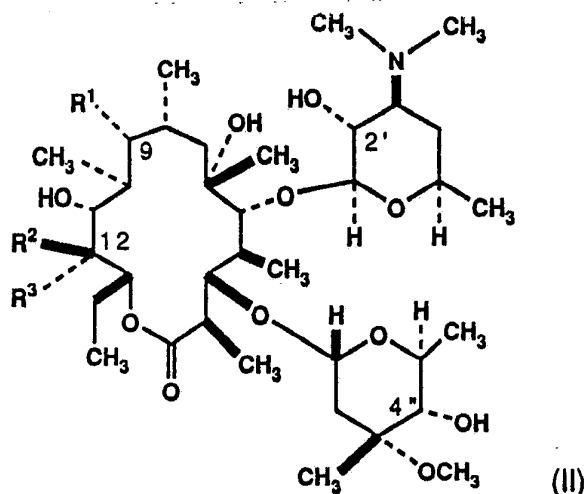
Os intermediários de fórmula (III) são preparados por protecção selectiva de vários locais reactivos da (9R)-eritromicilamina, seguida por desidratação para formar uma ligação dupla em C-12,21 e, opcionalmente, por epoxidação nesse local. Estes intermediários são rapidamente convertidos, por desprotecção e por derivatização adicional nas posições 9 e 12/21, nos compostos de fórmula (II).

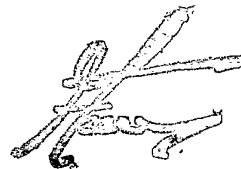
Devido à sua actividade antibacteriana, prevê-se que os compostos do presente invento sejam úteis como agentes farmacêuticos ou desinfectantes industriais. Consequentemente, o invento também compreende composições úteis no tratamento e prevenção de infecções bacterianas, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (II) em combinação com um portador farmacêuticamente aceitável.

O presente invento compreende ainda um método para o tratamento e prevenção de infecções bacterianas em humanos e outros mamíferos, compreendendo a administração a um paciente que necessite de tal tratamento, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto do invento, durante o tempo necessário para alcançar o efeito terapêutico desejado.

Descrição detalhada do invento

Num aspecto do presente invento, são descritos compostos de fórmula





e sais destes farmacêuticamente aceitáveis, em que R^1 é $-NR^4R^6$, onde R^4 e R^6 são seleccionados, independentemente um do outro, do grupo constituído por hidrogénio, alquilo inferior e arilalquilo ou, em conjunto, R^4 e R^6 formam um heterociclo contendo azoto, ligado pelo átomo de azoto; R^2 é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, $-OH$ e, quando R^3 for metileno, oxigénio de forma a formar um epóxido; e R^3 é seleccionado do grupo constituído por $-CH_2OH$, $-NR^4R^6$, $-(CH_2)_nNR^4R^6$ e, quando R^2 for oxigénio, metileno de modo a formar um epóxido, onde n é 1-4 e R^4 e R^6 são como previamente definido, com a condição de que quando R^2 é $-OH$, R^3 não pode ser $-NR^4R^6$; ou R^2 e R^3 em conjunto são $=CH_2$.

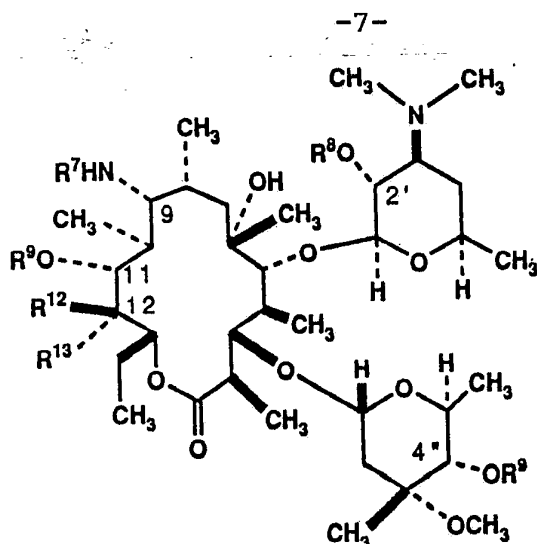
Exemplos representativos dos compostos do presente invento incluem os seguintes:

(9R)-9-desoxo-9-(N,N-dimetilamino)-12,21-epoxieritromicina A,
(9R)-9-desoxo-9-(N,N-dimetilamino)-21-hidroxieritromicina A,
(9R)-9-desoxo-9-(N,N-dimetilamino)-21-hidroxieritromicina B,
(9R)-9-amino-21-benzilamino-9-desoxoeritromicina A,
(9R)-9,21-diamino-9-desoxoeritromicina A,
(9R)-21-(N-benzil-N-metilamino)-9-desoxo-9-(N,N-dimetilamino)-
-eritromicina A,
(9R)-9-desoxo-9-(N,N-dimetilamino)-21-(N-metilamino)-eritromici-
na A, e
(9R)-9,21-di-(N,N-dimetilamino)-9-desoxoeritromicina A.

Destes, um exemplo preferido dos compostos do invento é a
(9R)-9-desoxo-9-(N,N-dimetilamino)-12,21-epoxieritromicina A.

Num segundo aspecto do presente invento estão os intermedi-
ários úteis na preparação dos compostos anteriores e possuindo a
fórmula,

(segue fórmula)

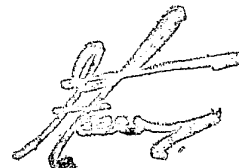


em que R^7 é hidrogénio ou um primeiro grupo protector adequado, R^8 é hidrogénio ou um segundo grupo protector adequado, e R^9 é hidrogénio ou um terceiro grupo protector facilmente removível, com a condição de pelo menos um entre R^7 , R^8 e R^9 dever ser diferente de hidrogénio; e R^{12} é um átomo de oxigénio e R^{13} é metileno de modo a formar um epóxido, ou R^{12} e R^{13} em conjunto são $=CH_2$.

Exemplos representativos dos intermediários do invento, incluem:

- (9R)-9-(N-carbobenziloxiamino)-12,21-desidro-9-desoxoeritromicina A,
- (9R)-2'-O-acetil-9-(N-carbobenziloxiamino)-12,21-desidro-9-desoxoeritromicina A,
- (9R)-2'-O-acetil-9-(N-carbobenziloxiamino)-9-desoxo-12,21-epoxieritromicina A, e
- (9R)-9-(N-carbobenziloxiamino)-9-desoxo-12,21-epoxieritromicina A.


Tal como aqui usado, o termo "sais farmacologicamente aceitáveis" refere-se àqueles sais que são, no âmbito de vasta apreciação médica, adequados para usar em contacto com os tecidos humanos e animais inferiores sem apreciável toxicidade, irritação, resposta alérgica ou outros do género, comensurados com uma razão risco-benefício razoável, e eficazes para o seu uso previsto na quimioterapia e profilaxia de infecções antimicrobianas. Os sais farmacologicamente aceitáveis são bem



conhecidos na arte. Por exemplo, S.M. Berge, et al. descreve detalhadamente os sais farmaceuticamente aceitáveis em J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977). Exemplos dos sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, não tóxicos, são os sais de um grupo amino formados com ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido perclórico ou com ácidos orgânicos tais como o ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico ou ácido malónico ou por utilização de outros métodos usados na arte tais como a troca iônica. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais nitrato, bissulfato, borato, formato, butirato, valerato, 3-fenilpropionato, canforato, adipato, benzoato, oleato, palmitato, estearato, laurato, lactato, fumarato, ascorbato, aspartato, nicotinato, p-toluenossulfonato, canforsulfonato, metanossulfonato, 2-hidroxietanossulfonato, gluconato, gluco-heptonato, lactobionato, glicerofosfato, pectinato, laurilsulfato, alginato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, 2-naftalenossulfonato, palmoato, persulfato, pivalato, propionato, undecanoato e outros do género, e estes podem ser preparados de acordo com os métodos convencionais. Os sais alcalinos ou de alcalinos-ferrosos incluem os sais de sódio, cálcio, potássio, magnésio e outros do género. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, quando apropriado, compostos de sais de amónio quaternário, formados por utilização de contra-íões tais como halogeneto, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior e sulfonato de arilo.

Tal como aqui utilizado, o termo "alquilo inferior" refere-se a um radical de cadeia linear e ramificada contendo um a seis átomos de carbono incluindo, mas não limitado a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo e outros do género.

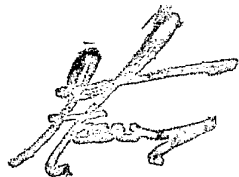
Tal como aqui utilizado, o termo "arilalquilo" refere-se a um radical aromático cíclico ou bicíclico, incluindo mas não li-



mitado a, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo e outros do género ligados através de um grupo alquilo inferior interveniente, tal como definido acima.

Tal como aqui utilizado, o termo "heterociclo" refere-se a uma estrutura em anel de cinco, seis ou sete membros contendo átomos de carbono e um ou dois heteroátomos no anel seleccionados, do grupo constituído por azoto, oxigénio e enxofre, incluindo, mas não limitado a, piperidinilo, morfolinilo, hexa-hidroazepinilo, azetidínilo, aziridinilo, pirolidinilo e piperazinilo. Tais grupos, podem ser opcionalmente substituídos com um ou dois radicais, independentemente um do outro, seleccionados do grupo constituído por metilo, etilo, metoxi, amino, halo (incluindo fluoro, cloro, bromo e iodo), hidroxí, nitro, ciano e outros do género.

Noutro aspecto do presente invento, são descritas composições farmacêuticas, compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto do invento e um portador farmacêuticamente aceitável. Tal como aqui utilizado, o termo "portador farmacêuticamente aceitável" refere-se a um sólido inerte, semi-sólido ou enchimento líquido, diluente, material encapsulante ou formulação auxiliar de qualquer tipo, não tóxicos. Alguns exemplos de materiais que podem servir como portadores farmacêuticamente aceitáveis, são os açúcares tais como lactose, glucose e sacarose; amidos tais como amido de milho ou amido de batata; a celulose e os seus derivados tais como carboximetilcelulose de sódio, etilcelulose e acetato de celulose; tragacanto em pó; malte; gelatina; talco; excipientes tais como manteiga de cacau e ceras de supositórios; óleos tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de cártamo, óleo de sésamo, azeite, óleo de milho e óleo de soja; glicóis, tais como propilenoglicol; polióis tais como glicerina, sorbitol, manitol e polietilenoglicol; ésteres tais como oleato de etilo e laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água isenta de pirogénios; solução salina isotónica; solução de Ringer; álcool etílico e soluções tampão fosfato, assim como outras substâncias

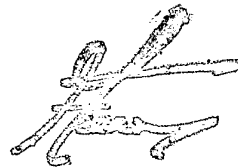


não tóxicas compatíveis usadas em formulações farmacêuticas. Agentes de molhantes, emulsionantes e lubrificantes tais como o laurilsulfato de sódio e o estearato de magnésio, assim como agentes corantes, agentes de libertação, agentes de revestimento, agentes edulcorantes, saborizantes e perfumantes, conservantes e anti-oxidantes, podem também estar presentes na composição, de acordo com a opinião do formulador.

As formas de dosagem líquida para administração oral incluem emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacêuticamente aceitáveis, contendo diluentes inertes habitualmente utilizados na arte, tais como a água. Tais composições, podem também compreender adjuvantes, tais como agentes molhantes, agentes emulsionantes e de suspensão; agentes edulcorantes, saborizantes e aromatizantes.

As preparações injectáveis, por exemplo, as suspensões aquosas ou oleaginosas estéreis injectáveis, podem ser formuladas de acordo com o conhecido na arte usando agentes de dispersão ou molhantes adequados. A preparação estéril injectável pode também ser uma solução, suspensão ou emulsão estéril injectável, num diluentes ou solvente não tóxico, parenteralmente aceitável, como, por exemplo, uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregues estão a água, a solução de Ringer, U.S.P. e a solução isotónica de cloreto de sódio. Adicionalmente, são empregues, convencionalmente, óleos fixos estéreis como solvente ou meio de suspensão. Para este fim pode ser empregue qualquer óleo fixo brando, incluindo mono ou diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, são usados ácidos gordos, tais como o ácido oleico, na preparação de injectáveis.

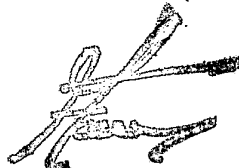
A formulação injectável pode ser esterilizada, por exemplo, por filtração através de um filtro de retenção de bactérias, ou por incorporação de agentes esterilizantes, sob a forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outros meios estéreis injectáveis, imediatamente antes de usar.



De modo a prolongar o efeito da droga, é muitas vezes desejável abrandar a absorção de uma droga de injeção subcutânea ou intramuscular. A maneira mais comum de o conseguir, é injectando uma suspensão de material cristalino ou amorfo, com fraca solubilidade em água. A velocidade de absorção da droga torna-se dependente da velocidade de dissolução da droga, que por sua vez é dependente do estado físico da droga, por exemplo, a dimensão do cristal e a forma cristalina. Outra abordagem para atrasar a absorção da droga, é administrar a droga numa solução ou suspensão em óleo. As formas de depósitos injectáveis podem também ser preparadas por formação de matrizes de microcápsulas de drogas e polímeros biodegradáveis tais como polilactido-poliglicólido. A velocidade da libertação da droga, pode ser controlada, dependendo da razão entre a droga e o polímero e da composição do polímero. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poliortoésteres e polianidridos. Os depósitos injectáveis, podem também ser preparados por encapsulamento da droga em lipossomas ou microemulsões que sejam compatíveis com os tecidos do corpo.

Os supositórios para a administração rectal da droga podem ser preparados por mistura da droga com um excipiente não irritante adequado, tal como a manteiga de cacau e o polietilenoglicol, que são sólidos à temperatura normal mas líquidos à temperatura rectal e deste modo irão liquefazer-se no recto e libertar a droga.

As formas de dosagem sólidas para administração oral podem incluir cápsulas, comprimidos, pílulas, pós, pelotas e grânulos. Nestas formas de dosagem sólidas, o composto activo pode ser misturado com pelo menos um diluente inerte, tal como sacarose, lactose ou amido. Tais formas de dosagem podem também compreender, tal como é prática normal, outras substâncias adicionais que não os diluentes inertes, p.e., lubrificantes de comprimidos e outros auxiliares para comprimidos, tais como estearato de magnésio e celulose microcristalina. No caso das cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem podem também compreender agentes tamponantes. Os comprimidos e as pílulas



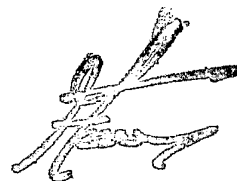
podem ser preparados adicionalmente com revestimentos entéricos e outros revestimentos de controlo de libertação.

As composições sólidas de um tipo similar, podem também ser empregues como enchimentos em cápsulas de gelatina mole ou dura, usando excipientes tais como a lactose ou açúcar do leite, assim como polietilenoglicóis de elevado peso molecular e outros do género.

Os compostos activos podem também estar em formas micro-encapsuladas, com um ou mais excipientes, tal como mencionado acima. As formas de dosagem sólidas em comprimidos, drageias, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e coberturas tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na arte da formulação farmacêutica. Estas podem conter opcionalmente agentes opacificantes e podem também ser de uma composição que liberte apenas o(s) ingrediente(s) activo(s), ou preferencialmente, numa certa parte do tracto intestinal, opcionalmente de um modo retardado. Exemplos de composições revestidas que podem ser usadas, incluem substâncias poliméricas e ceras.

As formas de dosagem para administração tópica e transdérmica de um composto deste invento, incluem unguentos, pastas, cremes, loções, geles, pós, soluções, vaporizadores, inalantes ou emplastros. O componente activo é misturado sob condições estéreis com um portador farmacêuticamente aceitável e quaisquer conservantes ou tampões necessários, caso seja requerido. As formulações oftálmicas, gotas para ouvidos, unguentos para olhos, pós e soluções, estão também contemplados como pertencendo ao âmbito deste invento.

Os unguentos, pastas, cremes e geles, podem conter, em adição a um composto activo deste invento, excipientes tais como gorduras animais e vegetais, óleos, ceras, parafinas, amido, tragacanto, derivados de celulose, polietilenoglicóis, silicones, bentonites, ácido silícico, talco e óxido de zinco, ou misturas destes.



Os pós e vaporizadores podem conter, em adição aos compostos deste invento, excipientes tais como lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicatos de cálcio e poliamida em pó, ou misturas destas substâncias. Os vaporizadores podem conter adicionalmente propulsores habituais tais como os cloro-fluoro-hidrocarbonetos.

Os emplastros transdérmicos possuem a vantagem adicional de proporcionar uma distribuição controlada do composto no corpo. Tais formas de dosagem podem ser preparadas por dissolução ou dispersão do composto num meio próprio. Melhoradores de absorção podem também ser usados para aumentar o fluxo do composto através da pele. A velocidade pode ser controlada, quer proporcionando uma membrana de controlo de velocidade, quer dispersando o composto numa matriz de polímero ou gel.

Num aspecto adicional do presente invento é descrito um método para o tratamento ou prevenção de infecções bacterianas num humano ou mamífero inferior, compreendendo a administração a um paciente, que necessite de tal tratamento ou profilaxia, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto do invento, durante o tempo necessário para alcançar um efeito terapêutico. Por uma "quantidade terapeuticamente eficaz" do composto do invento, pretende-se significar uma quantidade suficiente do composto para tratar infecções bacterianas, com uma razoável razão benefício/risco aplicável a qualquer tratamento médico. Entender-se-á, contudo, que o uso diário total dos compostos e composições do presente invento, serão decididos pelo médico assistente dentro de um correcto parecer médico. O nível de dose específico terapeuticamente eficaz para qualquer paciente particular, dependerá de uma variedade de factores, incluindo a desordem a ser tratada e a gravidade da desordem; actividade do composto específico empregue; a composição específica empregue; a idade, peso corporal, estado de saúde geral, sexo e dieta do paciente; o tempo de administração, via de administração e velocidade de excreção do composto específico empregue; a duração do tratamento; as drogas usadas em combinação ou em coincidência com o composto

específico empregue; e outros factores bem conhecidos na arte médica.

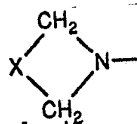
A dose diária total dos compostos deste invento, administrada a um humano ou outro mamífero numa dose única ou em doses divididas pode ser em quantidades, por exemplo, de 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal ou mais usualmente, de 0,1 a 25 mg/kg de peso corporal. As composições de dose única podem conter estas quantidades ou seus submúltiplos, para completar a dose diária. Em geral, os regimes de tratamento de acordo com o presente invento, compreendem a administração, a um paciente que necessite de tal tratamento, de cerca de 10 mg a cerca de 1 000 mg do(s) composto(s) deste invento por dia, em doses múltiplas ou numa dose única de 10 mg a 1 000 mg.

Ainda noutro aspecto do presente invento, são descritos processos úteis na preparação dos compostos anteriores. Em geral um derivado 9-amino-9-desoxo da eritromicina, possuindo um grupo protector 9-N, é primeiramente tratado por protecção dos grupos hidroxilo 11 e 4'' do derivado, com um grupo protector facilmente removível, para formar um primeiro composto protegido, desidratação do mesmo para formar um segundo composto protegido, possuindo uma dupla ligação C-12,21, e então desprotecção do segundo composto para formar um terceiro composto, possuindo os grupos hidroxilo 11 e 4'' desprotegidos e uma ligação dupla C-12,21 e retendo o grupo protector de 9-N. O intermediário resultante com hidroxilos em 11 e 4'' é facilmente modificado para se obter os compostos antibacterianos do presente invento.

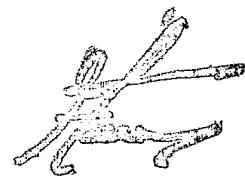
São representativos dos processos do invento os esquemas reaccionais I a III, apresentados a seguir. No Esquema I, a (9R)-9-amino-9-desoxo-eritromicina A (2) é protegida em 9-N, usando um reagente carbonilo activado, e é protegido em 2'-O selectivamente por tratamento com um anidrido de ácido num solvente inerte, tal como o cloreto de metileno ou de etileno. Os grupos hidroxilo 11 e 4'' do carbamato resultante (3), são então protegidos com uma porção facilmente removível, tal como um formato, usando um anidrido de ácido fórmico, com catálise

básica num solvente inerte. O produto protegido (4) é em seguida tratado com um reagente de activação tal como o cloreto de sulfonilo ou de tionilo, na presença de uma base orgânica, tal como por exemplo a triálquilamina ou uma arilálquilamina, tal como a tribenzilamina, para efectuar a eliminação do grupo hidroxilo activado em C-21 e a formação da dupla ligação 12,21. Este grupo é então desprotegido nas posições 2', 4" e 11 para facilitar a purificação do intermediário (5).

Após a nova protecção do grupo hidroxilo 2', o composto resultante (6) é tratado com um oxidante para formação de epóxido, tal como um peróxido num solvente inerte, seguido por um agente de redução moderado, tal como a trifenilfosfina, para converter quaisquer 3'-N-óxidos formados na presença do oxidante, novamente em aminas. O epóxido (7) é em seguida submetido a uma hidrogenação catalítica prolongada, sob condições de N-alquilação, como por exemplo na presença de um aldeído, conduzindo à remoção do grupo protector de 9-N e à alquilação da 9-amina. Se tal reacção for deixada prosseguir sob condições de transesterificação, tal como na presença de um álcool de baixo peso molecular, ocorre a remoção concomitante do grupo protector do 2'-hidroxilo. A escolha do aldeído determina o grupo alquilo resultante da substituição da 9-amina no produto (8); por exemplo, a formalina conduz a uma substituição de N,N-dimetilo em C-9, enquanto os dialdeídos de estrutura $C(O)H-X-C(O)H$ conduzem à formação de 9-aminas heterocíclicas com a

estrutura  onde X pode ser qualquer grupo alquilo ou alquilo hetero-substituído interveniente, quer de cadeia linear quer ramificada.

Outros compostos do presente invento podem ser preparados de acordo com o esquema II, em que a dupla ligação do intermediário (6) protegido em 2', anterior, é oxidado, por exemplo por reacção com OsO_4 ou tratamento com $KMnO_4$, seguido de remoção do 2'-O-acetato sob condições moderadas, tal como por refluxo em metanol. O intermediário (9) resultante, é então desprotegido na posição 9, com a concomitante N-alquilação, para



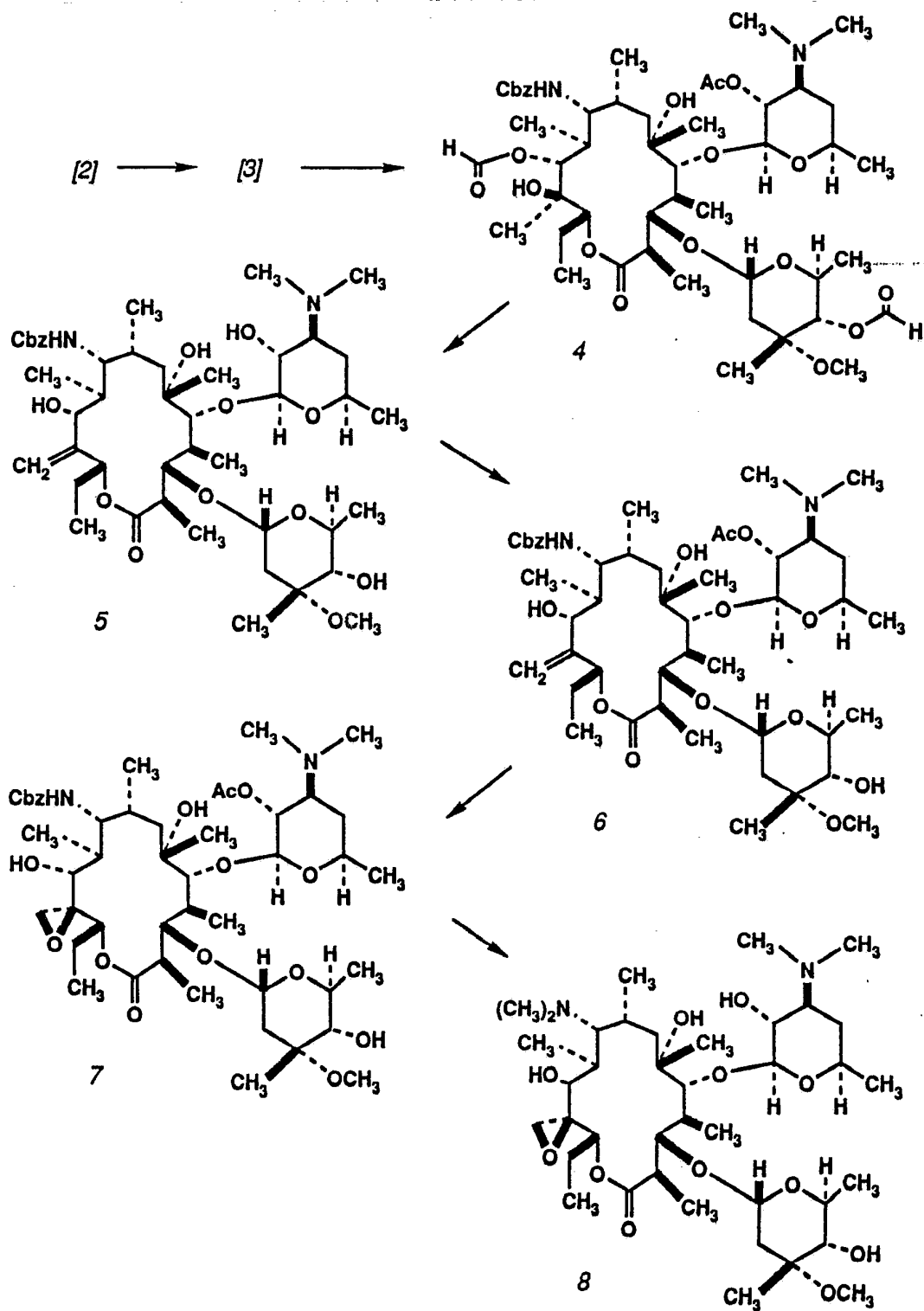
originar o derivado dimetilamina (10).

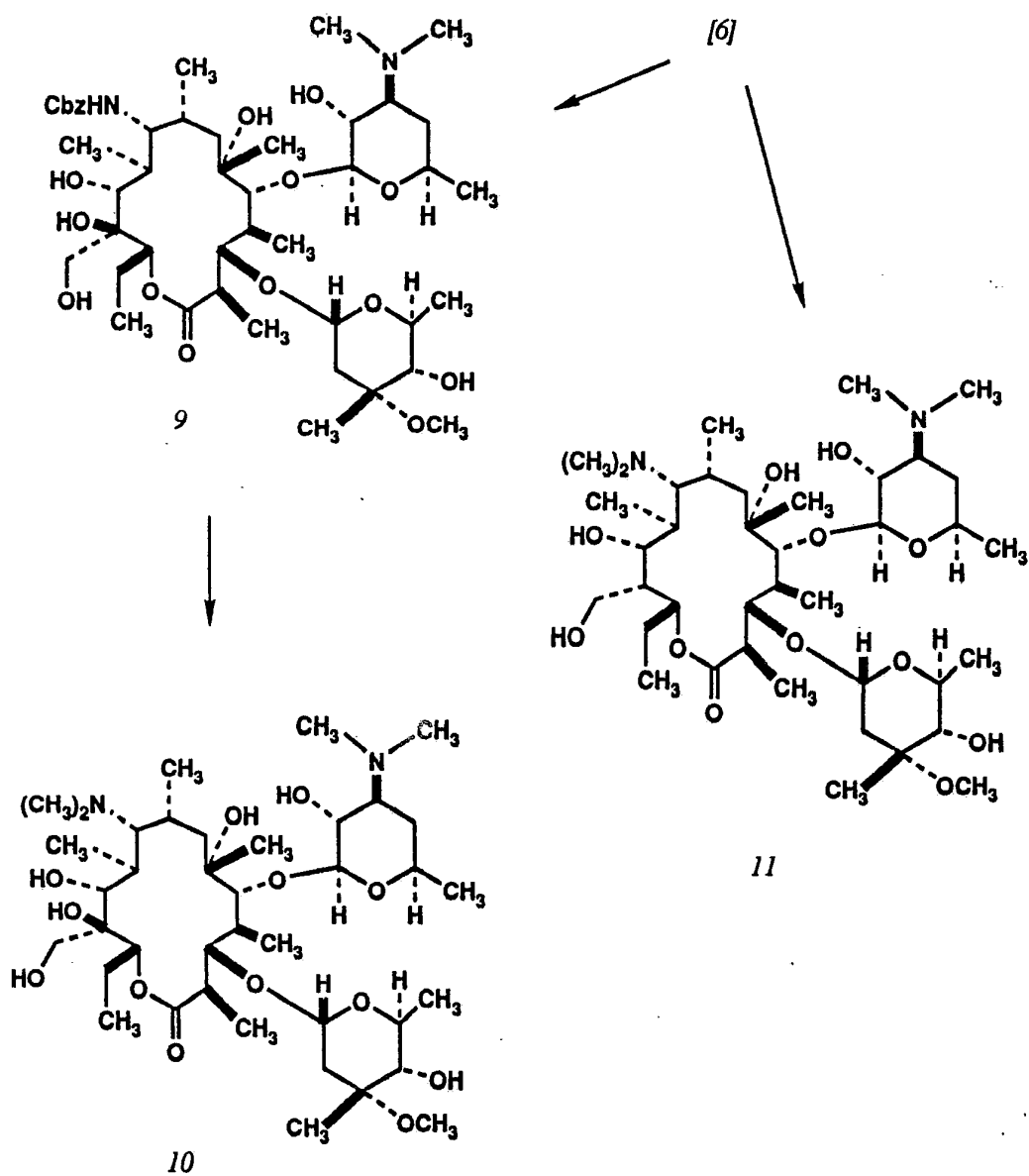
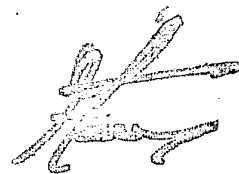
Alternativamente, o intermediário (6) protegido em 2' pode ser tratado por hidroboração da ligação dupla C-12,21, seguida de instalação, usando condições oxidantes, de um grupo hidroxilo na posição 21. Este produto é então parcialmente purificado, antes da remoção do grupo protector em 2', sob condições moderadas, após o que o material é novamente purificado parcialmente e o grupo protector de 9-N é removido, com a concomitante alquilação redutiva da 9-amina, para originar o composto 11.

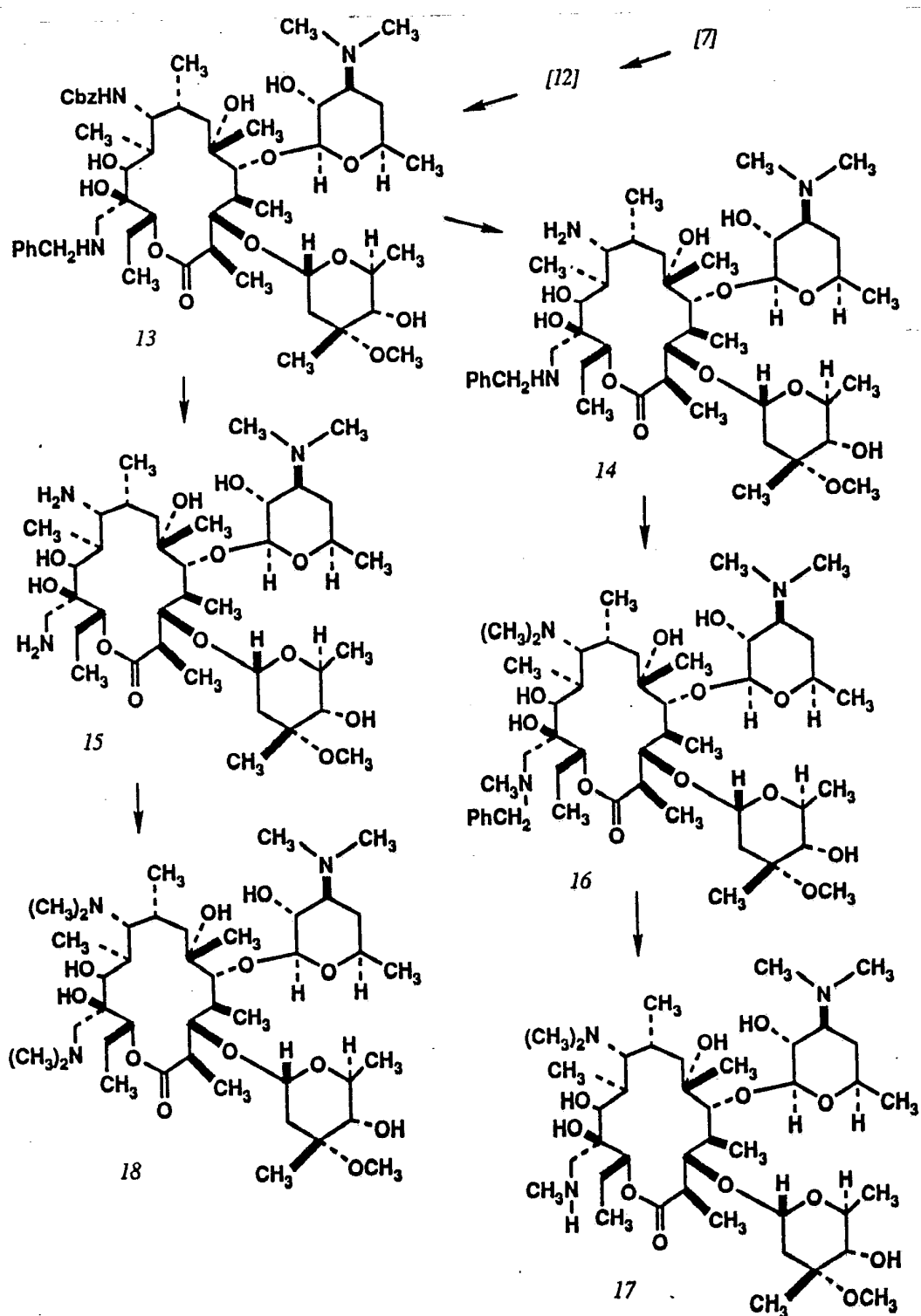
Começando com o intermediário epóxido 7, podem ainda ser preparados outros compostos do invento, de acordo com o esquema reaccional III. Após a remoção do grupo protector 2'-O-acetato, por refluxo com metanol sob condições neutras, o intermediário (12) desprotegido é tratado com um nucleófilo apropriado, tal como uma amina, um carbanião ou um tiol, sob catálise por um ácido moderado ou ácido de Lewis, de modo a abrir o anel de epóxido. Um exemplo, é a abertura regiosselectiva de (12) pela benzilamina, catalisada por alumina, para produzir o derivado (13) de benzilamina em C-21.

Quando são desejadas idênticas substituições de aminas em C-9 e C-21, o intermediário (13) pode ser submetido a hidrogenólise prolongada para remover ambos os grupos protectores 9-N-benziloxicarbonilo e 21-N-benzilo. As aminas primárias desprotegidas, são então alquiladas redutivamente, tal como por utilização de hidrogenação catalítica na presença de um aldeído ou dialdeído, para formar o produto (18) possuindo os mesmos grupos alquilo ou substituições cíclicas em cada amina.

Alternativamente, um tratamento hidrogenolítico mais curto do intermediário (13), resulta num bom rendimento do produto (14), parcialmente desprotegido em 21-N-benzilo, que pode então ser alquilado redutivamente, para originar o produto (16), amino substituído assimétrico. Se pretendido, a porção N-benzilo pode então ser removida para produzir o produto 17 ou a 21-amina pode ser ainda mais alquilada.

Esquema I

Esquema II

Esquema III

Os processos anteriores para preparação dos compostos do presente invento, serão melhor compreendidos através dos seguintes exemplos, que se pretende que sejam ilustrativos e não limitativos do âmbito do invento.

Exemplo 1

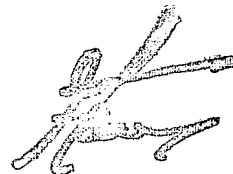
(9R)-2'-O-acetil-9-(N-carbobenziloxiamino)-9-desoxoeritromicina A

Foi adicionada N-(benziloxicarboniloxi)succinimida (7,1 g; 28,61 mmol) à (9R)-eritromicilamina (2) (20 g; 27,25 mmol), em 200 ml de CH_2Cl_2 , à temperatura ambiente. Após 1,5 horas, a solução coagulou numa massa branca. A solução foi diluída com 200 ml de CH_2Cl_2 e, após quatro horas, verificou-se que a reacção estava completa, por cromatografia em camada fina (TLC). Foram adicionados uma solução saturada de bicarbonato de sódio (200 ml), CH_2Cl_2 (200 ml) e metanol (100 ml), agitou-se e o material insolúvel foi retirado por filtração. O filtrado foi concentrado e a camada aquosa remanescente foi lavada com CH_2Cl_2 (3x50 ml). A fase orgânica combinada, foi lavada com salmoura (100 ml) e seca sobre MgSO_4 e filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo cromatografado sobre sílica gel (5% $\text{MeOH}/0,5\% \text{NH}_4\text{OH}$ em CH_2Cl_2 seguido de 10% de $\text{MeOH}/1\%$ de NH_4OH em CH_2Cl_2) para originar 22,4 g (94%) do intermediário 9-carbobenziloxiamino desejado. Foi adicionado anidrido acético (2,5 ml; 0,027 mole) à solução de uma porção do intermediário (21 g; 0,024 mole) em 400 ml de CH_2Cl_2 seco, à temperatura ambiente. A reacção foi agitada durante quatro horas e o CH_2Cl_2 foi removido in vacuo. O excesso de anidrido acético foi removido numa bomba de alto vácuo, para originar 19 g (87%) do composto 3 sob a forma de uma espuma branca: p.f. 149-151°C; $[\alpha]_D -49,6^\circ$ (c 1,0, CHCl_3); EM m/e 911 ($\text{M}^+ + 1$); Anal. ($\text{C}_{47}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_{15} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Exemplo 2

(9R)-2'-O-acetil-9-(N-carbobenziloxiamino)-9-desoxo-4",11-O--diformileritromicina A

Foi adicionada dimetilaminopiridina (4,3 g; 35,4 mmol) a uma solução em agitação de (3) (16,6 g; 17,7 mmol) em 100 ml de CH_2Cl_2 a 0°C. Foi adicionado, gota a gota, anidrido fórmico-



acético (2,8 ml; 35,4 mmol). Após 15 minutos, a solução foi aquecida à temperatura ambiente e deixada sob agitação durante 48 horas. A reacção foi interrompida com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (100 ml) e extractada com CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura (100 ml), seca (MgSO_4) e a solução foi concentrada. O resíduo bruto foi novamente dissolvido em CH_2Cl_2 e lavado com uma solução aquosa de HCl a 10% (50 ml). A camada aquosa foi ajustada a pH 9 com NH_4OH e extractada com CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Os extractos de CH_2Cl_2 combinados, foram secos (MgSO_4) e concentrados. O resíduo bruto foi redissolvido numa quantidade mínima de THF e diluído com uma solução de NaH_2PO_4 a 5%. Esta solução homogénea (pH = 5) foi agitada durante 20 minutos à temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 e extractada (3 x 50 ml). O extracto orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco (MgSO_4) e concentrado para dar 15,0 g (88%) do composto (4), sob a forma de uma espuma branca: $[\alpha]_D -59,0^\circ$ (c 3,4, CHCl_3); EM m/e 967 ($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 3

(9R)-9-(N-carbobenziloxiamino)-12,21-desidro-9-desoxoeritromicina A

Foi adicionada trietilamina (1,15 ml, 8,28 mmol) a uma solução de (4) (2,0 g; 2,07 mmol) em 20 ml de acetato de etilo seco, a 0°C . Foi adicionado rapidamente cloreto de tionilo (0,17 ml; 2,28 mmol) através de uma seringa. Passados 30 minutos a 0°C , a solução foi interrompida com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e extractada sequencialmente com CH_2Cl_2 (3 x 20 ml) e acetato de etilo (30 ml). Os extractos combinados foram lavados com salmoura (50 ml), secos (MgSO_4), filtrados e concentrados. O resíduo bruto foi cromatografado sobre sílica gel (hexanos/acetona 1:1) para originar 1,29 g (55%) de um intermediário 2'-O-acetato protegido, sob a forma de uma espuma branca. Foi adicionada trietilamina (0,441 ml; 3,17 mmol) a uma solução de uma porção do intermediário (600 mg; 0,633 mmol) em 10 ml de MeOH. A solução foi aquecida sob refluxo e deixada com agitação durante 18 horas, foi arrefecida à temperatura ambiente e concentrada in vacuo. O resíduo bruto foi cromatografado sobre sílica gel (3% de MeOH/0,5% de NH_4OH em CH_2Cl_2 seguidos de 6% de

MeOH/0,5% de NH_4OH em CH_2Cl_2) para originar 407 mg (76%) do(s) intermediário(s) 15) desejado(s), sob a forma de uma espuma: $[\alpha]_D -39,6^\circ$ (c 1,3; CHCl_3); EM m/e 851 ($\text{M}^+ + 1$); Anal. ($\text{C}_{45}\text{H}_{74}\text{N}_2\text{O}_{13} \cdot \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Exemplo 4

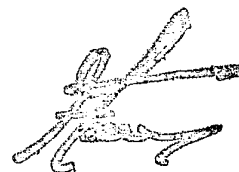
(9R)-2'-O-acetil-9-(N-carbobenziloxiamino)-12,21-desidro-9-de-soxoeritromicina A

Foi adicionado anidrido acético (35 μl ; 0,373 mmol) a uma solução de (5) (317 mg; 0,373 mmol) em 8 ml de CH_2Cl_2 seco. A reacção foi agitada durante 20 horas e o produto foi concentrado. O resíduo foi cromatografado sobre sílica gel (3% de MeOH/0,5% de NH_4OH em CH_2Cl_2) para originar 365 mg (89%) de um composto (6), sob a forma de uma espuma branca: $[\alpha]_D -38,53^\circ$ (c 1,2; CHCl_3), EM m/e 895 ($\text{M}^+ + 1$); Anal. ($\text{C}_{47}\text{H}_{76}\text{N}_2\text{O}_{14} \cdot \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Exemplo 5

(9R)-2'-O-acetil-9-(N-carbobenziloxiamino)-9-desoxo-12,21-epoxi-eritromicina A

Foi adicionado ácido metacloroperoxibenzóico (73%) (267 mg; 1,13 mmol) a uma solução de (6) (336 mg; 0,377 mmol) em 8 ml de CH_2Cl_2 , à temperatura ambiente. A solução foi agitada durante quatro horas e o excesso de oxidante foi extinto com ciclo-hexano (76 μl , 0,754 mmol). A solução foi agitada durante quinze minutos, interrompida com solução saturada de bicarbonato de sódio e extractada com CH_2Cl_2 (3 x 25 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO_4) e a solução foi filtrada e concentrada. O produto bruto foi cromatografado sobre sílica gel (5% de MeOH/0,5% de NH_4OH em CH_2Cl_2 seguido de 10% de MeOH/1% de NH_4OH em CH_2Cl_2) para originar 271 mg (78%) de uma espuma branca. Foi adicionada trifenilfosfina (581 mg; 2,22 mmol) a uma solução em agitação da espuma branca (293 mg; 0,317 mmol) em 10 ml de CH_2Cl_2 , à temperatura ambiente. A reacção foi agitada durante 24 horas e interrompida com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A mistura foi extractada com CH_2Cl_2 (3 x 25 ml) e acetato de etilo (30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 ml), secas sobre



MgSO₄, filtradas e concentradas. O resíduo bruto foi cromatografado sobre sílica gel (3% de MeOH/0,5% de NH₄OH em CH₂Cl₂) para dar 231 mg (80%) do composto (7) sob a forma de uma espuma branca: $[\alpha]_D -43,3^\circ$ (c 1,2; CHCl₃); EM m/e (M⁺); Anal. (C₄₇H₇₆N₂O₁₅·H₂O) C, H, N.

Exemplo 6

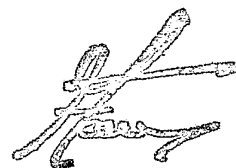
(9R)-9-desoxo-9-(N,N-dimetilamino)-12,21-epoxieritromicina A

Foi adicionada formalina (37%) (45 µl; 1,6 mmol) a uma solução de (7) (139 mg; 0,161 mmol) em 5 ml de MeOH. Foi adicionado um catalisador de paládio sobre carbono (10%) (50 mg) e a mistura foi hidrogenada a 1,013 x 10⁵Pa (1 atmosfera) durante 5 horas. A mistura reaccional foi arejada com azoto, e foi filtrada através de um bujão de celite, e o catalisador foi repetidamente lavado com CH₂Cl₂ e MeOH. O filtrado e as lavagens combinados, foram concentrados e o resíduo foi cromatografado sobre sílica gel (10% de MeOH/1% de NH₄OH em CH₂Cl₂) para originar 64 mg (53%) do produto desejado (8): $[\alpha]_D -51,85^\circ$ (c 1,4, CHCl₃); EM m/e 761 (M⁺ + 1); Anal. (C₃₉H₇₂N₂O₁₂·H₂O) C, H, N.

Exemplo 7

(9R)-2'-O-acetil-9-(N-carbobenziloxiamino)-9-desoxo-21-hidroxi-eritromicina A

Uma solução de tetróxido de ósmio (2,5% em t-BuOH) (1,78 ml; 0,142 mmol) foi adicionada a uma solução de (6) (115 mg; 0,29 mmol) em THF, à temperatura ambiente. A solução foi agitada durante 24 horas e diluída com água. Foram adicionados silicato de magnésio activado Florisil[®] (Aldrich, Milwaukee, WI) (0,2 g) e um excesso de ditoneto de sódio sólido, e a mistura foi adicionada durante 2 horas. A solução foi diluída com mais 30 ml de água e o pH foi ajustado a 9 com NH₄OH. A mistura foi lavada com EtOAc (3 x 30 ml) e salmoura (50 ml), seca (MgSO₄) e concentrada. O resíduo foi cromatografado sobre sílica gel (3% de MeOH/0,05% de NH₄OH em CH₂Cl₂) para originar 50 mg (42%) do intermediário 2'-O-acetilado, sob a forma de um sólido branco. Uma porção de 120 mg (0,129 mmol) do intermediário, foi aquecida sob refluxo em 5 ml de MeOH e deixada com agitação durante 24 ho-



ras. A solução foi então concentrada e o produto bruto cromatografado sobre sílica gel (5% de MeOH/0,5% de NH_4OH em CH_2Cl_2 seguido de 10% de MeOH/1% de NH_4OH em CH_2Cl_2) para originar 74 mg (65%) do produto (9). $[\alpha]_{\text{D}}^{-39,0^\circ}$ (c 1,4; CHCl_3); EM m/e 885 (M^+); Anal. ($\text{C}_{45}\text{H}_{76}\text{N}_2\text{O}_{15} \cdot \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Exemplo 8

(9R)-9-desoxo-9-(N,N-dimetilamino)-21-hidroxieritromicina A

Foi adicionada formalina (37%) (15 ml; 0,532 mmol) a uma solução de (9) (47 mg; 0,053 mmol) em 2 ml de MeOH, à temperatura ambiente. Um catalisador de paládio sobre carbono (10%) (50 mg) foi adicionado e a mistura foi hidrogenada durante cinco horas a $1,013 \times 10^5 \text{ Pa}$ (1atm). A mistura foi filtrada através de um leito de celite e foi bem lavada com CH_2Cl_2 e MeOH. O filtrado e as lavagens combinados, foram concentrados e o resíduo foi dissolvido em tampão Na_2HPO_3 a 5% (pH = 5). Passados cinco minutos, o pH da solução foi ajustado a 9 com NH_4OH e esta foi extractada com acetato de etilo (3 x 50 ml). Os extractos orgânicos combinados, foram lavados com salmoura (50 ml), secos (MgSO_4) e concentrados. O resíduo foi cromatografado sobre sílica gel (5% de MeOH/0,5% de NH_4OH em CH_2Cl_2 , seguido de 10% de MeOH/1% de NH_4OH em CH_2Cl_2) para originar 25 mg (61%) de (10), sob a forma de um sólido branco: $[\alpha]_{\text{D}}^{-44,90^\circ}$ (c 1,6; CHCl_3); EM m/e 779 ($\text{M} + 1$).

Exemplo 9

(9R)-9-desoxo-9-(N,N-dimetilamino)-21-hidroxieritromicina B

Foi adicionado borano-THF (solução 1M de BH_3 em THF) (2,9 ml; 2,86 mmol) a uma solução em agitação de (6) (225 mg; 0,286 mmol) em 6 ml de THF, a 0°C . A solução foi aquecida até à temperatura ambiente e deixada com agitação durante 18 horas. A reacção foi cuidadosamente interrompida com 15 ml de água e adicionou-se gota a gota uma solução de KOH a 10%, até o pH ser 8. Foi adicionado peróxido de hidrogénio (30% p/v) (0,29 ml; 2,86 mmol) através de uma seringa, e a solução foi agitada durante duas horas. A solução foi ainda diluída com 20 ml de água e ajustou-se o pH a 9,5. A solução aquosa foi extractada com EtOAc (3 x 20 ml) e o extracto de EtOAc foi lavado com

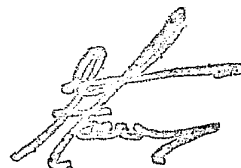
salmoura (50 ml). A camada orgânica foi seca (MgSO_4) e a solução foi concentrada.

O resíduo resultante foi redissolvido em MeOH, aquecido ao refluxo durante 20 horas, e o metanol foi removido in vacuo. O resíduo aderiu a sílica gel e foi cromatografado sobre sílica gel (5% de MeOH/0,5% de NH_4OH em CH_2Cl_2) para originar 160 mg de uma mistura de dois produtos, que foi ainda arrastada. Um catalisador de paládio sobre carbono (10%) (50 mg), foi adicionada a uma solução em agitação da mistura dos produtos anteriores (160 mg) em MeOH (5 ml) sob azoto. O balão foi despejado e a mistura foi hidrogenada a $1,013 \times 10^5 \text{Pa}$ (1 atmosfera) durante trinta minutos, filtrada e o resíduo foi bem lavado com CH_2Cl_2 e MeOH. As lavagens e o filtrado combinados foram concentrados e o resíduo foi cromatografado sobre sílica gel (10% de MeOH/1% de NH_4OH em CH_2Cl_2 seguido de 20% de MeOH/2% de NH_4OH em CH_2Cl_2) para originar 80 mg de uma mistura contendo o intermediário desejado. Foi adicionada formalina (37%) (162 ml; 2,17 mmol) a uma solução em agitação do intermediário (80 mg; 0,108 mmol) em MeOH (5 ml), à temperatura ambiente. Adicionou-se um catalisador de paládio sobre carbono (10%) (50 mg) sob azoto e o balão foi despejado. A solução foi agitada sob atmosfera de hidrogénio, a $1,013 \times 10^5 \text{Pa}$ (1 atmosfera), durante 5 horas. O catalisador foi retirado por filtração e lavado com CH_2Cl_2 e MeOH. As lavagens e o filtrado combinados foram concentrados e o resíduo foi cromatografado sobre sílica gel (7% de MeOH/0,5% de NH_4OH em CH_2Cl_2), para originar 55 mg (25% no total para os três passos) do composto (11), sob a forma de um sólido branco: $[\alpha]_D -41,7^\circ$ (c 0,9; CHCl_3); HRMS calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{74}\text{N}_2\text{O}_{12}$ (MH^+) 763.5320, e determinado 763.5321.

Exemplo 10

(9R)-9-(N-carbobenziloxiamino)-9-desoxo-12,21-epoxieritromicina A

O produto (7) do Exemplo 5 (316 mg; 0,348 mmol) foi dissolvido em 5 ml de metanol, aquecido ao refluxo, e a solução foi deixada com agitação durante a noite. A solução foi concentrada sob pressão reduzida e imediatamente cromatografada sobre sílica gel (5% de MeOH; 0,5% de NH_4OH em CH_2Cl_2) para originar 294 mg



(98%) do composto (12): $[\alpha]_D -39,61^\circ$ (c 0,95; CHCl_3); EM m/e 867 (M + 1).

Exemplo 11

(9R)-21-(N-benzilamino)-9-(N-carbobenziloxiamino)-9-desoxoeritromicina A

Foi adicionada alumina neutra (922 mg) a uma solução em agitação de (12) (256 mg; 0,295 mmol) em 5 ml de metoxietanol, à temperatura ambiente. Foi adicionada benzilamina (324 μl ; 2,96 mmol) e a solução foi aquecida ao refluxo. Após agitação durante a noite, a solução arrefeceu até à temperatura ambiente e foi diluída com uma solução de NaH_2PO_4 a 5% (20 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extractada com cloreto de metileno (3 x 20 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (1 x 25 ml), secos sobre MgSO_4 e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto foi cromatografado sobre sílica gel (5% de MeOH; 0,5% de NH_4OH em CH_2Cl_2) para originar 198,5 mg (70%) do composto (13): $[\alpha]_D -36,8^\circ$ (c 2,3; CHCl_3); EM m/e 974 (M + 1); Anal. ($\text{C}_{52}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_{14}$) C, H, N.

Exemplo 12

(9R)-9-amino-21-benzilamino-9-desoxoeritromicina A e (9R)-9,21-diamino-9-desoxo-eritromicina A

Foi adicionado catalisador de paládio sobre carbono (10%) a uma solução em agitação de (13) (128 mg; 0,132 mmol) em 3 ml de MeOH, sob uma atmosfera de azoto à temperatura ambiente. A solução foi hidrogenada durante quatro horas e a reacção foi monitorizada até estar completa por TLC. O catalisador foi retirado por filtração sob azoto, e lavado repetidamente com um excesso de MeOH e CH_2Cl_2 . O filtrado e as lavagens combinados, foram concentrados e o resíduo foi novamente dissolvido em água; o pH da solução foi então ajustado a 9 com NH_4OH . A solução aquosa foi extractada com acetato de etilo (3 x 20 ml) e cloreto de metileno (15 ml). Os extractos combinados foram lavados com salmoura (20 ml), secos (MgSO_4) e concentrados. A mistura em bruto (90 mg, 78%) foi cromatografada sobre sílica gel (10% de MeOH; 1% de NH_4OH em CH_2Cl_2 seguido de 20% de MeOH, 2% de NH_4OH em CH_2Cl_2) para originar 34,5 mg (31%) de

(9R)-9-amino-21-benzilamino-9-desoxoeritromicina A, (14), $[\alpha]_D -40,43^\circ$ (c 1,9; CHCl_3); EM m/e 840 (M + 1); Anal. ($\text{C}_{44}\text{H}_{77}\text{N}_3\text{O}_{12}$) C, H, N; e 43,5 mg (44%) de (9R)-9,21-diamino-9-desoxoeritromicina A, (15) $[\alpha]_D -29,08^\circ$ (c 0,95; MeOH); EM m/e (M + 1).

Exemplo 13

(9R)-21-(N-benzil-N-metilamino)-9-desoxo-9-(N,N-dimetilamino)-eritromicina A

Foi adicionado ácido acético glacial (118 μl) a uma solução em agitação de (14) (68 mg; 0,081 mmol) em 5 ml de acetonitrilo, à temperatura ambiente. Foi adicionada formalina (37%) (121 μl) através de uma seringa. Foi adicionado cianoboro-hidreto de sódio (80 mg; 1,22 mmol) e a reacção foi deixada com agitação durante a noite. A mistura foi diluída com MeOH e adicionou-se sílica gel (200 mg). O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi carregado sobre uma coluna de sílica gel e eluído com (5% de MeOH; 0,5% de NH_4OH em CH_2Cl_2 , seguido de 10% de MeOH; 1% de NH_4OH em CH_2Cl_2) para dar origem a 66 mg (92%) do composto (16). $[\alpha]_D -38,2^\circ$ (c 1,2; MeOH); EM m/e 882 (M + 1).

Exemplo 14

(9R)-9-desoxo-9-(N,N-dimetilamino)-21-(N-metilamino)-eritromicina A

Foi adicionado hidróxido de paládio (50 mg), sob azoto, a uma solução em agitação de (16) (46 mg; 0,052 mmol) em cinco ml de MeOH. O recipiente foi purgado com hidrogénio e a solução foi agitada sob hidrogénio, a $1,013 \times 10^5 \text{ Pa}$ (1 atmosfera), durante cinco horas, após o que os conteúdos foram filtrados através de uma terra de diatomáceas e repetidamente lavados com um excesso de CH_2Cl_2 em MeOH. As lavagens e o filtrado combinados foram concentrados e então novamente dissolvidos numa solução de NaH_2PO_4 a 5%. A solução foi ajustada a pH = 9,5 com NH_4OH , e extractada com acetato de etilo (3 x 15 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (20 ml), secos (MgSO_4) e concentrados. O resíduo foi cromatografado sobre sílica gel (10% MeOH; 1% NH_4OH em CH_2Cl_2) para dar origem a 25 mg (61%) do composto (17), $[\alpha]_D -34,6^\circ$ (c 1,2; MeOH); EM m/e 793

(M + 1).

Exemplo 15

(9R)-9,21-(N,N-dimetilamino)-9-desoxoeritromicina A

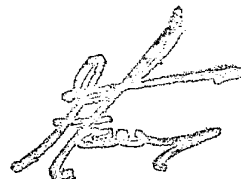
Foram adicionados ácido acético glacial (98 μ l; 1,34 mmol) e formalina (100 μ l; 1,34 mmol) a uma solução em agitação de (15) (50 mg; 0,067 mmol) em 5 ml de acetonitrilo. Foi adicionado cianoboro-hidreto de sódio (88 mg; 1,36 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante vinte e quatro horas. Foi adicionado metanol (5 ml) juntamente com sílica gel (200 mg) e a solução foi evaporada até à secura. O resíduo foi carregado sobre uma coluna de sílica gel e eluído (5% de MeOH; 0,5% de NH_4OH em CH_2Cl_2 , seguido de 10% de MeOH, 1% de NH_4OH em CH_2Cl_2), para dar origem a 58 mg de material parcialmente purificado. O material foi novamente cromatografado sobre sílica gel (5% de MeOH; 0,5% de NH_4OH em CH_2Cl_2) para originar 10 mg (18%) do produto (18), $[\alpha]_D -19,28^\circ$ (c 1,5; CHCl_3); EM m/e 806 (M + 1).

Exemplo 16

Ensaio de Actividade Antibacteriana In Vitro

Compostos representativos do presente invento foram ensaiados in vitro no que respeita à actividade antibacteriana, do seguinte modo: foram preparadas 12 placas de Petri contendo sucessivas diluições aquosas do composto de teste com 10 ml de agar Brain Heart Infusion (BHI) esterilizado (Difco 0418-01-5). Cada placa foi inoculada com diluições de 1:100 (ou 1:10 para estirpes de crescimento lento, tais como Micrococcus e Streptococcus) de até 32 microrganismos diferentes, usando um bloco replicador de Steers. As placas inoculadas foram incubadas a 35-37°C durante 20 a 24 horas. Adicionalmente, foi preparada e incubada uma placa de controlo, usando a agar BHI sem conter o composto de teste, no início e fim de cada teste.

Foi também preparada e incubada uma placa adicional contendo um composto possuindo padrões de susceptibilidade conhecidos para os organismos a serem testados e pertencendo à mesma classe antibiótica que o composto de teste, como um controlo adicional, bem como para proporcionar uma comparação



teste para teste. Para este propósito foi usada a eritromicina A.

Após a incubação, foi lida cada placa. Foi definida a concentração inibidora mínima (MIC) como a mais baixa concentração de droga que não permite crescimento, ou permite apenas uma ligeira mancha ou colônias dispersamente separadas no local do inóculo, quando comparado com o crescimento de controlo. Os resultados deste ensaio, mostrados a seguir nas Tabelas 1 e 2, apoiam a conclusão de que os compostos do invento são agentes antibacterianos eficazes.

TABELA 1

ORGANISMO	ESTIRPE	8	MIC	(ug/ml)
STAPHYLOCOCCUS AUREUS	ATCC	0.78	25	6.2
STAPHYLOCOCCUS AUREUS	A5177	50	>100	100
STAPHYLOCOCCUS AUREUS	45	0.78	25	6.2
STAPHYLOCOCCUS AUREUS	642A	1.56	25	6.2
STAPHYLOCOCCUS AUREUS	NCTC	0.78	12.5	6.2
STAPHYLOCOCCUS AUREUS	CMX	0.78	25	6.2
STAPHYLOCOCCUS AUREUS	1775	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS	3519	0.39	25	6.2
MICROCOCCUS LUTEUS	ATCC	0.1	6.2	0.78
MICROCOCCUS LUTEUS	ATCC	0.1	3.1	0.78
ENTEROCOCCUS FAECIUM	ATCC	0.02	12.5	1.56
STREPTOCOCCUS BOVIS	A5169	0.02	3.1	0.78
AGALACTIAE	CMX	0.05	1.56	0.39
STREPTOCOCCUS PYOGENES	EES61	0.05	1.56	0.39
STREPTOCOCCUS PYOGENES	930	>100	>100	>100
STREPTOCOCCUS PYOGENES	CONST	6.2	100	50
STREPTOCOCCUS PYOGENES	INDUC	100	>100	>100
ESCHERICHIA COLI	JUHL	100	>100	>100
ESCHERICHIA COLI	SS	0.39	1.56	0.39
ESCHERICHIA COLI	DC-2	50	>100	>100
ESCHERICHIA COLI	H560	25	100	50
ESCHERICHIA COLI	KNK	50	>100	>100
ENTEROBACTER AEROGENES	ATCC	>100	>100	>100
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	ATCC	100	>100	>100
PROVIDENCIA STUARTII	CMX	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	BMH10	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	A5007	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	K799/WT	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	K799/61	12.5	50	12.5
PSEUDOMONAS CEPACIA	2961	>100	>100	>100
ACINETOBACTER CALCOACETICUS	CMX	12.5	>100	>100
	669			

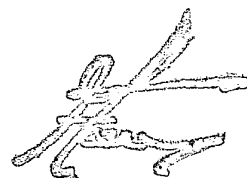


TABELA 2

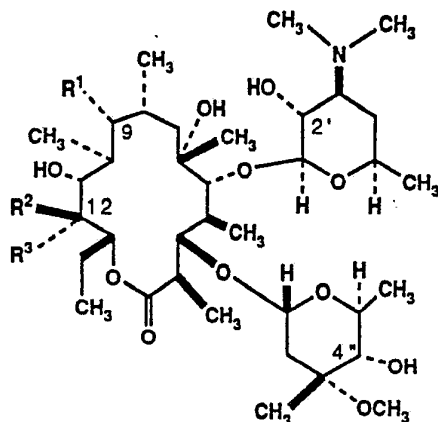
ORGANISMO	ESTIRPE	MIC	(ug/ml)
		15	16
STAPHYLOCOCCUS	6538P	25	12.5
STAPHYLOCOCCUS	ATCC	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS	A5177	100	6.2
STAPHYLOCOCCUS	45	12.5	6.2
STAPHYLOCOCCUS	642A	100	3.1
STAPHYLOCOCCUS	NCTC	100	12.5
STAPHYLOCOCCUS	CMX	100	12.5
STAPHYLOCOCCUS	10649	100	6.2
STAPHYLOCOCCUS	553	100	12.5
STAPHYLOCOCCUS	1775	100	12.5
STAPHYLOCOCCUS	3519	>100	>100
EPIDERMIDIS	ATCC	50	6.2
LUTEUS	ATCC	12.5	0.39
LUTEUS	ATCC	12.5	0.39
FAECIUM	ATCC	12.5	3.1
BOVIS	A5169	100	1.56
AGALACTIAE	CMX	12.5	0.1
PYOGENES	EES61	25	0.39
PYOGENES	930	12.5	0.78
PYOGENES	CONST	>100	50
PYOGENES	INDUC	100	12.5
COLI	JUHL	>100	50
COLI	SS	>100	0.78
COLI	DC-2	3.1	50
COLI	H560	>100	12.5
COLI	KNK	100	25
AEROGENES	ATCC	>100	100
PNEUMONIAE	ATCC	>100	>100
STUARTII	CMX	>100	100
AERUGINOSA	BMH10	>100	>100
AERUGINOSA	A5007	>100	>100
AERUGINOSA	K799/WT	>100	>100
AERUGINOSA	K799/61	>100	>100
CEPACIA	2961	100	3.1
CALCOACETICUS	CMX	>100	>100
ACINETOBACTER	669	>100	100



O presente invento tem sido descrito em termos de concretizações específicas descritas em detalhe. Deve contudo entender-se que estas concretizações são apresentadas apenas como ilustração e que o invento não é necessariamente limitado a elas. Tal como os peritos na arte reconhecerão, as modificações e variações dentro do espírito e âmbito das reivindicações que se seguem, serão rapidamente evidentes a partir desta descrição.

REIVINDICAÇÕES

- 1 - Composto caracterizado por possuir a fórmula



e de sais deste farmacologicamente aceitáveis, em que R^1 é $-NR^4R^6$, onde R^4 e R^6 são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, alquilo inferior e arilalquilo ou, em conjunto, R^4 e R^6 formam um heterociclo contendo azoto, ligado pelo átomo de azoto; R^2 é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, $-OH$ e, quando R^3 for metileno, oxigénio de modo a formar um epóxido; e R^3 é seleccionado do grupo constituído por $-CH_2OH$, $-NR^4R^6$, $-(CH_2)_nNR^4R^6$ e, quando R^2 for oxigénio, metileno de modo a formar um epóxido, onde n é 1-4 e R^4 e R^6 são definidos como anteriormente, com a condição de que quando R^2 é $-OH$, R^3 não poder ser $-NR^4R^6$; ou R^2 e R^3 em conjunto são $=CH_2$.

- 2 - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^1 ser $-N(CH_3)_2$.

- 3 - Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por R^2 ser oxigénio e R^3 ser metileno de modo a formar um epóxido.

- 4 - Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por R^2 ser $-OH$ e R^3 ser $-CH_2N(CH_3)_2$.

- 5 - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser seleccionado do grupo constituído por
(9R)-9-desoxo-9-(N,N-dimetilamino)-12,21-epoxieritromicina A,



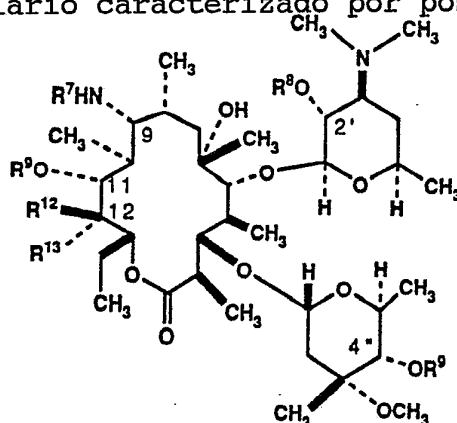
(9R)-9-desoxo-9-(N,N-dimetilamino)-21-hidroxieritromicina A,
(9R)-9-desoxo-9-(N,N-dimetilamino)-21-hidroxieritromicina B,
(9R)-9-amino-21-benzilamino-9-desoxoeritromicina A,
(9R)-9,21-diamino-9-desoxoeritromicina A,
(9R)-21-(N-benzil-N-metilamino)-9-desoxo-9-(N,N-dimetilami-
no)-eritromicina A,
(9R)-9-desoxo-9-(N,N-dimetilamino)-21-(N-metilamino)-eritro-
micina A, e
(9R)-9,21-di-(N,N-dimetilamino)-9-desoxoeritromicina A.

6 - Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por ser seleccionado do grupo constituído por

(9R)-9-desoxo-9-(N,N-dimetilamino)-12,21-epoxieritromicina A, e

(9R)-9,21-(N,N-dimetilamino)-9-desoxoeritromicina A.

7 - Intermediário caracterizado por possuir a fórmula



em que R^7 é hidrogénio ou um primeiro grupo protector adequado, R^8 é hidrogénio ou um segundo grupo protector adequado, e R^9 é hidrogénio ou um terceiro grupo protector, facilmente removível, com a condição de pelo menos um entre R^7 , R^8 e R^9 ter que ser diferente de hidrogénio; e R^{12} é um átomo de oxigénio e R^{13} é metileno, de modo a formar um epóxido, ou R^{12} e R^{13} em conjunto são $=CH_2$.

8 - Intermediário de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o primeiro grupo protector ser carbobenziloxicarbonilo, o segundo grupo protector ser acetilo, e o terceiro grupo protector ser formilo.

9 - Intermediário de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por R^{12} e R^{13} em conjunto serem $=CH_2$.

10 - Intermediário de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por ser seleccionado do grupo constituído por
(9R)-9-(N-carbobenziloxiamino)-12,21-desidro-9-desoxoeritromicina A,
(9R)-2'-O-acetil-9-(N-carbobenziloxiamino)-12,21-desidro-9-desoxoeritromicina A,
(9R)-2'-O-acetil-9-(N-carbobenziloxiamino)-9-desoxo-12,21-epoxieritromicina A, e
(9R)-9-(N-carbobenziloxiamino)-9-desoxo-12,21-epoxieritromicina A.

11 - Processo de preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1, a partir de um derivado 9-amino-9-desoxo de eritromicina possuindo um grupo protector em 9-N, caracterizado por compreender os passos de:

(a) protecção dos grupos 11- e 4"-hidroxilo do derivado com um grupo protector facilmente removível para se formar um primeiro intermediário protegido;

(b) desidratação do primeiro intermediário protegido de modo a formar um segundo intermediário protegido possuindo uma ligação dupla em C-12,21; e

(c) desprotecção do segundo intermediário para se formar um terceiro intermediário possuindo grupos 11- e 4"-hidroxilo não protegidos, uma ligação dupla em C-12,21 e um grupo protector em 9-N.

12 - Composição farmacêutica caracterizada por compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1 e um portador farmacêuticamente aceitável.

13 - Composto de acordo com a reivindicação 1 para uso como medicamento.

14 - Composto de acordo com a reivindicação 1 para uso como antibacteriano.

73 848

4976.PG.01

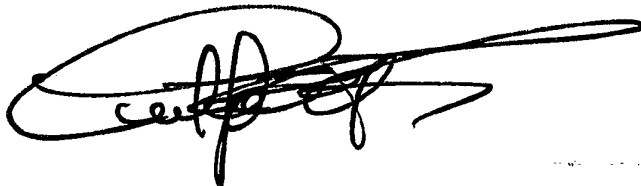
-36-

15 - Uso do composto de acordo com a reivindicação 1 para a produção de um medicamento para a prevenção ou tratamento de infecções bacterianas.

Lisboa, 30. ABR. 1992

Por ABBOTT LABORATORIES

=O AGENTE OFICIAL=

A large, stylized handwritten signature in black ink, likely belonging to an official representative of Abbott Laboratories, positioned below the printed text.