

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 1999.07.08	(73) Titular(es): AVENTIS PHARMA S.A. 20, AVENUE RAYMOND ARON F-92160 ANTONY FR
(30) Prioridade(s): 1998.07.09 FR 9808795 1999.04.26 FR 9905245	
(43) Data de publicação do pedido: 2000.01.26	(72) Inventor(es): ALEXIS DENIS FR GIUSEPPE GIGLIOTTI FR
(45) Data e BPI da concessão: 2011.08.24 224/2011	(74) Mandatário: ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **NOVOS DERIVADOS DA ERITROMICINA, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO E SUA APLICAÇÃO COMO MEDICAMENTOS**

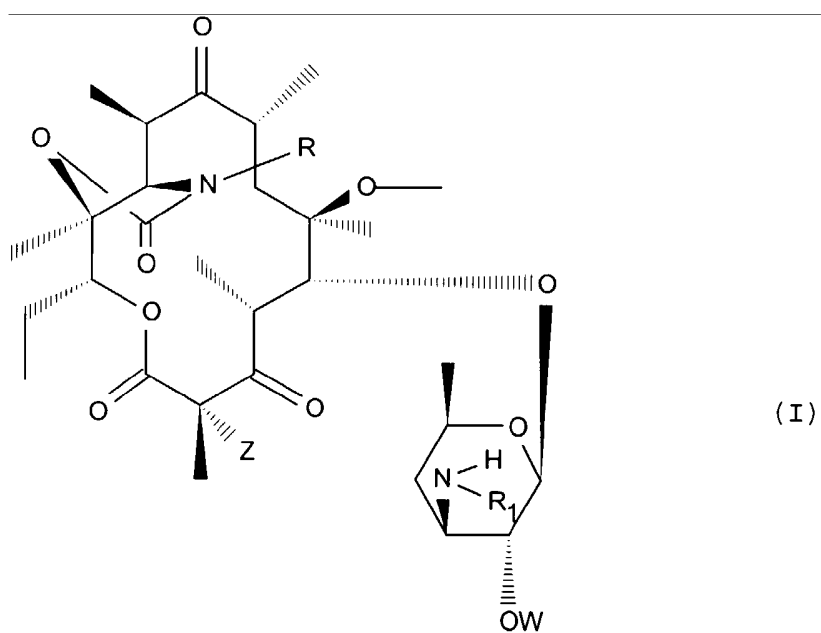
(57) Resumo:

A INVENÇÃO TEM POR OBJECTO OS COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) NA QUAL R REPRESENTA UM RADICAL (CH₂)_MON(X)YAR NO QUAL M REPRESENTA O NÚMERO 0 OU 1, N REPRESENTA O NÚMERO 0 OU 1, X REPRESENTA UM RADICAL (NH)A, CH₂ OU SO₂ COM A REPRESENTANDO O NÚMERO 0 OU 1, Y REPRESENTA UM RADICAL (CH₂)_B-(CH=CH)C-(CH₂)_D COM C = 0 OU 1, B + C + D = 8; Z REPRESENTA UM ÁTOMO DE HIDROGÉNIO OU DE HALOGÉNEO, AR REPRESENTA UM RADICAL ARILO OU HETEROARILO EVENTUALMENTE SUBSTITUÍDO, W REPRESENTA UM ÁTOMO DE HIDROGÉNIO OU UM RADICAL ACILO, BEM COMO OS SEUS SAIS DE ADIÇÃO COM OS ÁCIDOS. OS COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) APRESENTAM PROPRIEDADES ANTIBIÓTICAS.

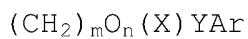
RESUMO

"NOVOS DERIVADOS DA ERITROMICINA, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO E SUA APLICAÇÃO COMO MEDICAMENTOS"

A invenção tem por objecto os compostos de fórmula (I)



na qual R representa um radical



no qual

m representa o número 0 ou 1,

n representa o número 0 ou 1,

X representa um radical $(\text{NH})_a$, CH_2 ou SO_2 com a representando o número 0 ou 1,

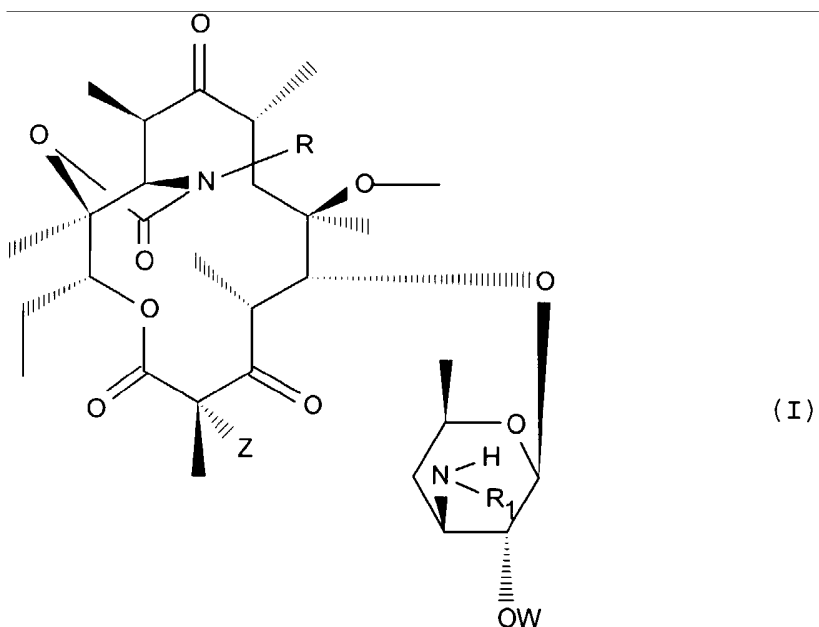
DESCRIÇÃO

"NOVOS DERIVADOS DA ERITROMICINA, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO E SUA APLICAÇÃO COMO MEDICAMENTOS"

A presente invenção refere-se a novos derivados da eritromicina, seu processo de preparação e sua aplicação como medicamentos.

O pedido FR2745290 divulga derivados da eritromicina hidroxilados na posição 3 e cujo átomo de azoto não está, pelo menos parcialmente, desmetilado.

A invenção tem por objecto os compostos de fórmula (I)



reivindicação 1, à acção de um agente de desmetilação para obter uma mistura de compostos desmetilados e didesmetilados de fórmula (I) correspondente, que se separam para obter o composto de fórmula (I) desejado.

Lisboa, 7 de Novembro de 2011

Y representa um radical $(\text{CH}_2)_b-(\text{CH}=\text{CH})_c-(\text{CH}_2)_d$ com $c = 0$ ou 1 ,
 $b + c + d \leq 8$,

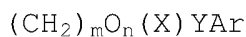
Z representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo,

Ar representa um radical arilo ou heteroarilo eventualmente substituído,

W representa um átomo de hidrogénio ou um radical acilo, bem como os seus sais de adição com os ácidos.

Os compostos de fórmula (I) apresentam propriedades antibióticas.

na qual R representa um radical



no qual m representa o número 0 ou 1,

n representa o número 0 ou 1,

X representa um radical $(\text{NH})_a$, CH_2 ou SO_2 com a representando o número 0 ou 1,

Y representa um radical $(\text{CH}_2)_b-(\text{CH}=\text{CH})_c-(\text{CH}_2)_d$ com $c = 0$ ou 1 ,
 $b + c + d \leq 8$,

Z representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo,

Ar representa um radical arilo ou heteroarilo eventualmente substituído,

R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um radical metilo,

W representa um átomo de hidrogénio ou um radical acilo,

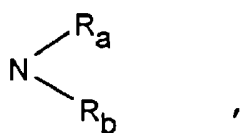
bem como os seus sais de adição com os ácidos.

Dos sais de adição com os ácidos, podem referir-se os sais formados com os ácidos acético, propiónico, trifluoroacético, maléico, tartárico, metanossulfónico, benzenossulfónico, p-toluenossulfónico e, em especial, os ácidos esteárico, etilsuccínico ou laurilsulfónico.

O radical arilo pode ser um radical fenilo ou naftilo.

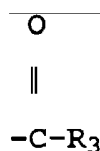
O radical heterocíclico substituído, ou não, pode ser o radical tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imadozolilo, por exemplo, o radical 4-(3-piridinil)-1H-imadozolilo, tiadiazolilo, pirazolilo ou isopirazolilo, um radical piridilo, pirimidilo, piridazinilo ou pirazinilo, ou ainda, um radical indolilo, benzofuranilo, benzotiazilo ou quinoléinilo.

Esses radicais arilo podem conter um ou vários grupos seleccionados do grupo constituído pelos radicais hidroxilo, os átomos de halogéneo, os radicais NO_2 , os radicais $\text{C}\equiv\text{N}$, os radicais alquilo, alcenilo ou alcinilo, O-alquilo, O-alcenilo ou O-alcinilo, S-alquilo, S-alcenilo ou S-alcinilo e N-alquilo, N-alcenilo ou N-alcinilo, contendo até 12 átomos de carbono eventualmente substituídos com um ou vários átomos de halogéneo, o radical



R_a e R_b idênticos ou diferentes, representando

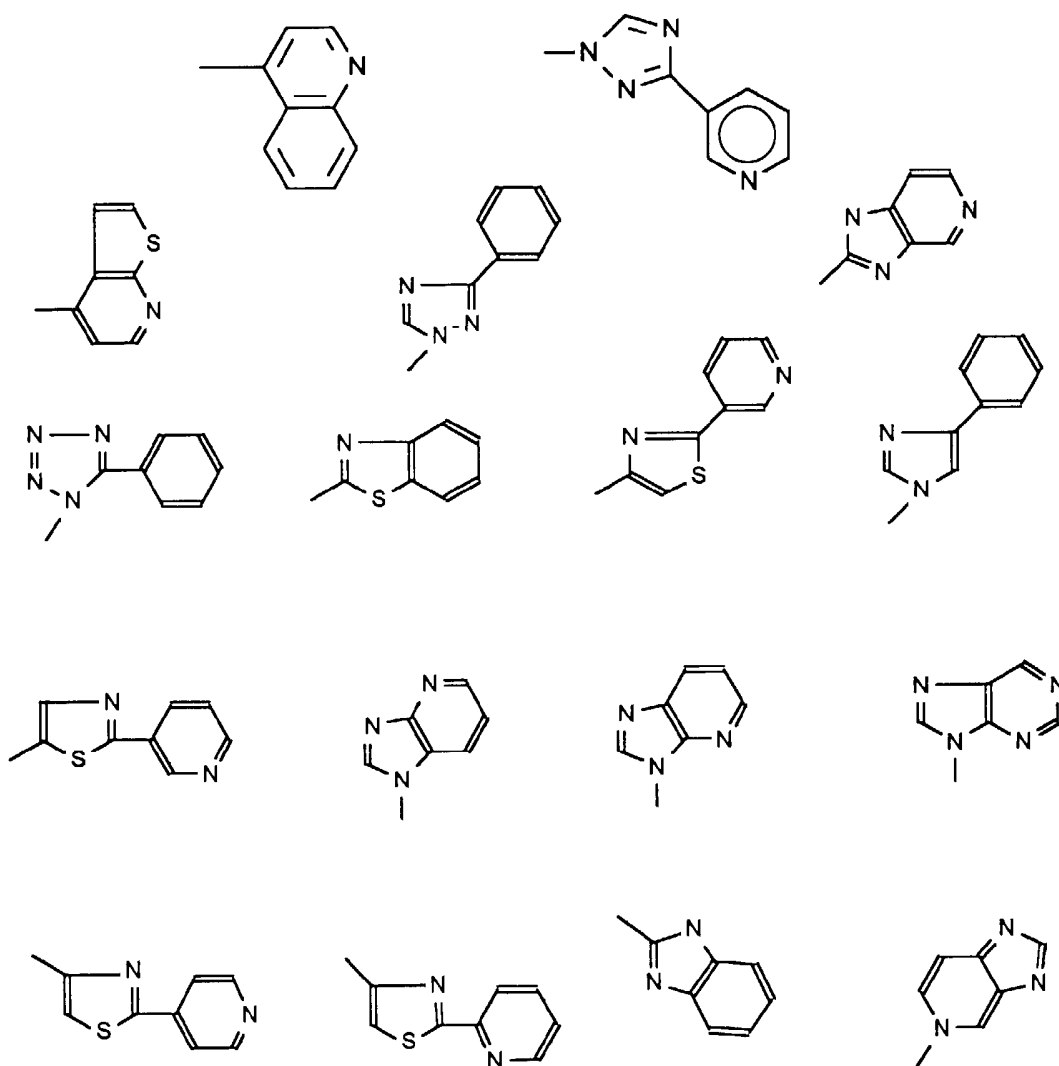
um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo contendo até 12 átomos de carbono, o radical

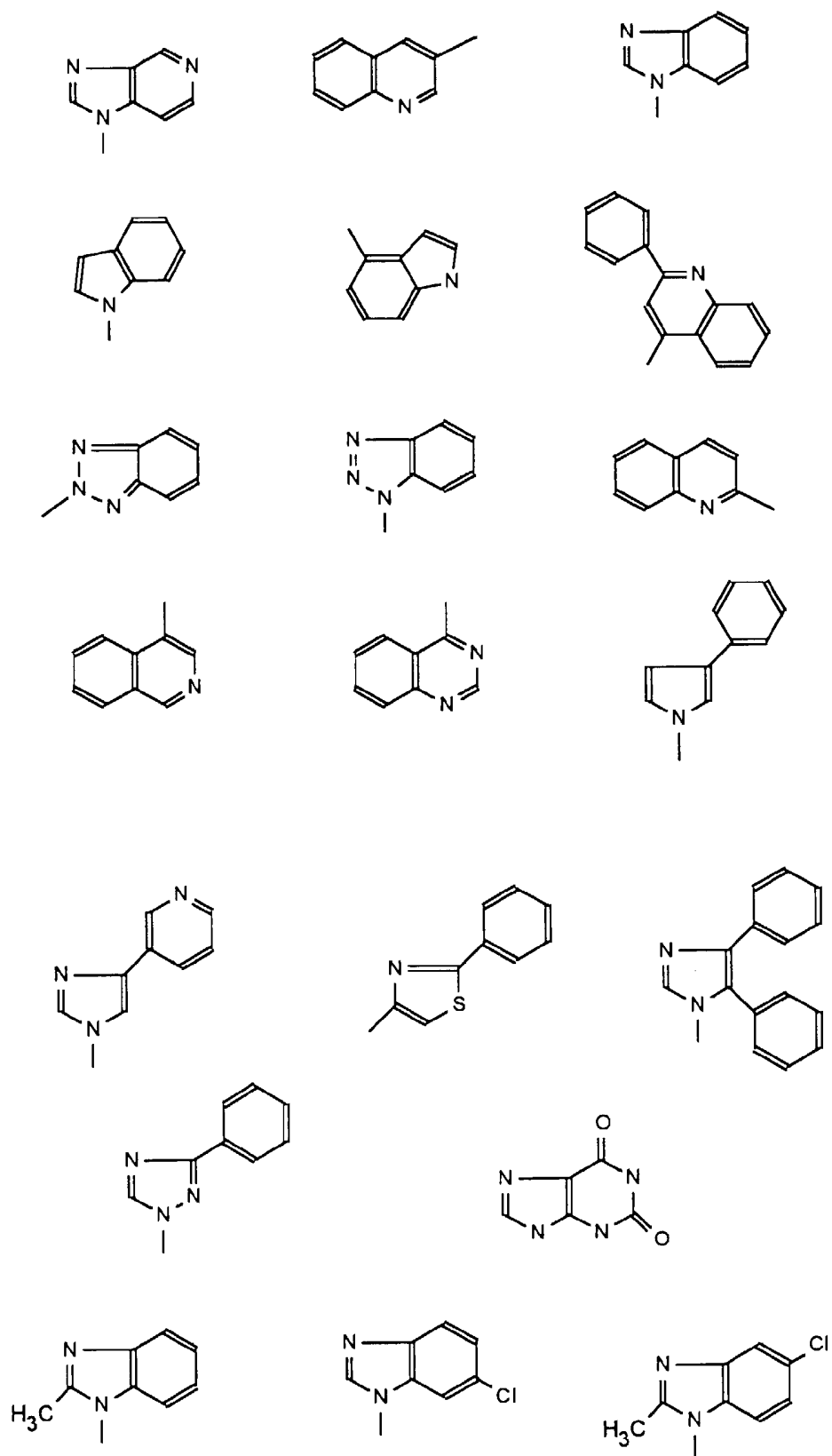


R_3 representando um radical alquilo contendo até 12 átomos de carbono, ou um radical arilo ou heteroarilo eventualmente

substituído, os radicais arilo, O-arilo ou S-arilo carboxílicos ou arilo, O-arilo ou S-arilo heterocíclicos a 5 ou 6 ligações contendo um ou vários heteroátomos, eventualmente substituídos com um ou vários dos substituintes mencionados a seguir.

Como heterociclo preferido, podem referir-se, entre outros,





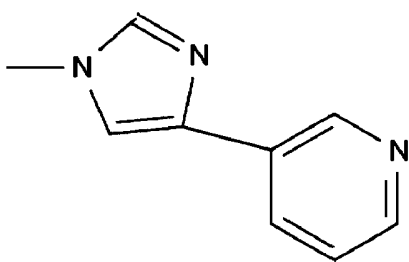
e os radicais heterocíclicos considerados nos pedidos de patentes europeias 487411, 596802, 676409 e 680967. Esses radicais heterocíclicos preferidos podem estar substituídos com um ou vários grupos funcionais.

Halogéneo representa, de um modo preferido, um átomo de flúor, de cloro ou de bromo.

A invenção tem, nomeadamente, por objecto os compostos de fórmula (I), nos quais Z representa um átomo de hidrogénio, aqueles em que W representa um átomo de hidrogénio, aqueles em que R₁ representa um radical metilo, aqueles em que X representa um radical CH₂.

A invenção tem, mais especialmente, por objecto os compostos nos quais R representa um radical (CH₂)₃Ar, (CH₂)₄Ar ou (CH₂)₅Ar, Ar mantendo o seu significado anterior.

A invenção tem, muito especialmente, por objecto os compostos de fórmula (I), nos quais Ar representa um radical:



A invenção tem, muito particularmente, por objecto os compostos de fórmula (I) cuja preparação pormenorizada é apresentada a seguir na parte experimental.

Os produtos de fórmula geral (I) possuem uma actividade antibiótica muito boa nas bactérias gram-positivas, tais como os estafilococos, os estreptococos, os pneumococos. Assim, os compostos da invenção podem ser utilizados como medicamentos no tratamento das infecções causadas por germes sensíveis e, nomeadamente, por estafilococos, tais como as septicemias estafilocócicas, infecções malignas da face e cutâneas estafilocócicas, piodermites, feridas sépticas ou supurantes, furúnculos, antraz, fleimões, erisipelas e acne, estafilocócicas, tais como as anginas agudas primitivas ou pós-gripais, broncopneumonias, supurações pulmonares, por estreptococos, tais como as anginas agudas, as otites, as sinusites, a escarlatina, por pneumococos, tais como as pneumonias, as bronquites; a brucelose, a difteria, a gonococia.

Os produtos da presente invenção também são activos contra as infecções provocadas por germes como *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Rickettsia*, *Mycoplasma pneumoniae*, Clamídia, Legionella, Ureaplasma, Toxoplasma ou por germes do género Micobactéria.

Assim, a presente invenção também tem por objecto, a título de medicamentos e, nomeadamente, de medicamentos antibióticos, os produtos de fórmula (I), tais como definidos acima, bem como os seus sais de adição com os ácidos minerais ou orgânicos farmacêuticamente aceitáveis.

A invenção tem, mais particularmente, por objecto a título de medicamentos e, nomeadamente, de medicamentos antibióticos, o produto do exemplo 1 e o produto do exemplo 2, bem como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

A invenção também tem por objecto as composições farmacêuticas contendo, como princípio activo, pelo menos, um dos medicamentos definidos acima.

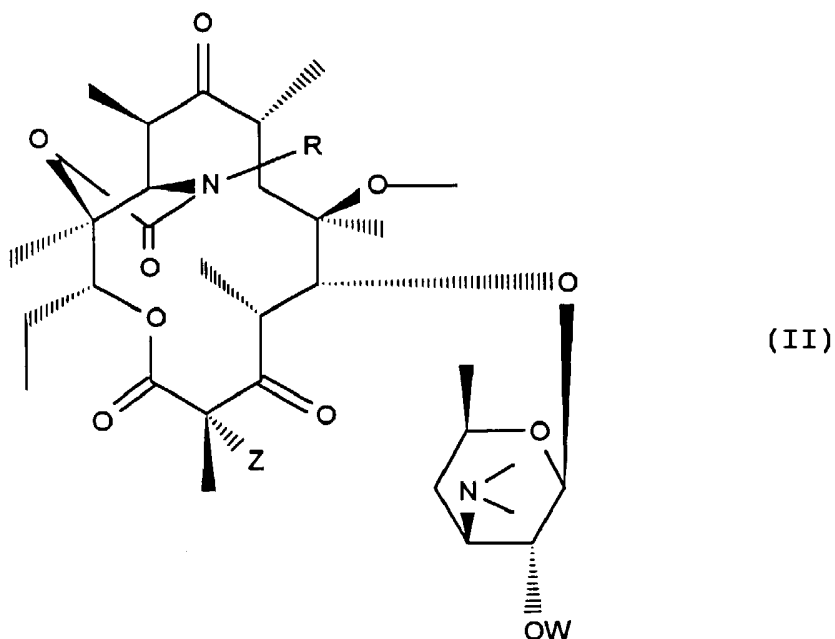
Essas composições podem ser administradas por via bucal, rectal, parentérica ou por via local em aplicação tópica na pele e nas mucosas, mas a via de administração preferida é a via bucal.

Podem ser sólidas ou líquidas e apresentar-se sob as formas farmacêuticas geralmente utilizadas em medicina humana como, por exemplo, os comprimidos, simples ou em drageia, as cápsulas, os grânulos, os supositórios, as preparações injectáveis, as pomadas, os cremes, os géis; são preparadas de acordo com os métodos habituais. O ou os princípios activos podem ser aí incorporados a excipientes frequentemente utilizados nessas composições farmacêuticas, tais como o talco, a goma-arábica, a lactose, o amido, o estearato de magnésio, a manteiga de cacau, os veículos aquosos ou não, matéria gorda de origem animal ou vegetal, os derivados parafínicos, os glicóis, os vários agentes molhantes, dispersantes ou emulsionantes, os conservantes.

Essas composições também se podem apresentar sob a forma de um pó para ser dissolvido extemporaneamente num veículo apropriado, por exemplo, água esterilizada apirógena.

A dose administrada é variável de acordo com a afecção tratada, o indivíduo em causa, a via de administração e o produto considerado. Pode estar compreendida, por exemplo, entre 50 mg e 1000 mg por dia por via oral, por exemplo, de 300 a 900 mg no adulto para o produto do exemplo 1.

A invenção também tem por objecto, um processo de preparação dos compostos de fórmula (I) caracterizado por se submeter o composto de fórmula (II),



na qual R, Z e W mantêm o seu significado anterior, à acção de um agente de desmetilação para obter uma mistura de compostos de fórmula (I) desmetilado e didesmetilado correspondentes, que se separa para obter o composto de fórmula I desejado.

Os compostos desmetilado e didesmetilado são separados de acordo com os processos clássicos, por exemplo, por cromatografia. Os compostos de fórmula (II) utilizados como produtos de partida estão descritos, nomeadamente, nas patentes europeias 0487411, 596802, 606024, 614905 e 680967.

Como agente de desmetilação, pode utilizar-se o azodicarboxilato de dietilo; ou ainda o iodo na presença de acetato de sódio.

EXEMPLO 1: N-desmetil-11,12-didesoxi-3-des[(2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribo-hexopiranosil)-oxi]-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil[[4-[4-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il]butil]imino]]-eritromicina.

Introduzem-se 10 g de 11,12-didesoxi-3-des((2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribo-hexopiranosil)oxi)-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil((4-(4-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il)butil)imino))-eritromicina em 150 cm³ de acetona. Agita-se a mistura reaccional até dissolução e introduzem-se 3,83 cm³ de azodicarboxilato de dietilo. Mantém-se sob agitação durante 3 horas, leva-se à secura e obtêm-se 14,48 g de produto que se submete a cromatografia em sílica, eluindo com a mistura de cloreto de metileno/metanol/amoníaco (90-10-1). Obtêm-se 3,16 g de produto desejado em bruto. Após recristalização de heptano, obtém-se o produto desejado.

título de HPLC 86%

Microanálise	C: 62,3%	teórico 63,22%
	H: 8,1%	teórico 7,96%
	N: 8,8%	teórico 8,78%

EXEMPLO 2: N-desmetil-11,12-didesoxi-3-des((2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribo-hexopiranosil)oxi)-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil(2-(3-(4-quinoleinil)-propil)-hidrazono))-eritromicina

Procedendo como anteriormente a partir da 11,12-didesoxi-3-des((2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribo-hexopiranosil)oxi)-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil(2-(3-(4-

quinoleinil)propil)hidrazono))-eritromicina, obteve-se o produto desejado.

EXEMPLO 3: N-desmetil-11,12-didesoxi-3-des((2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribo-hexopiranosil)oxi)-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil((4-fenilbutil)imino))-eritromicina.

Procedendo como no exemplo 1 a partir da 11,12-didesoxi-3-des((2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribo-hexopiranosil)oxi)-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil((4-fenilbutil)imino))-eritromicina, obteve-se o produto desejado.

rf = 0,14 (éter isopropílico-metanol-trietilamina 80-10-10).

EXEMPLO 4: N-didesmetil-11,12-didesoxi-3-des[(2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribo-hexopiranosil)oxi]-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil[[4-[4-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il]butil]imino]]-eritromicina.

Adiciona-se, a 20 - 25 °C, 7,7 cm³ de dietilazodicarboxilato numa solução contendo 20 g de 11,12-didesoxi-3-des((2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribo-hexopiranosil)oxi)-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil((4-(4-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il)butil)-imino))-eritromicina em 300 cm³ de acetona. Agita-se 4 horas a 20 - 25 °C. Leva-se à secura. Obtêm-se 28,70 g de produto que se submete a cromatografia em sílica, eluindo com a mistura de cloreto de metileno-metanol-amoníaco 90-10-01. Recolhe-se a primeira fracção que se leva à secura e obtêm-se 14 g de produto que se introduzem numa mistura de 140 cm³ de metanol e 70 cm³ de uma

solução de ácido clorídrico a 2 N. Agita-se durante 24 horas. Leva-se o pH a 7 por adição de amoníaco a 20%. Extrai-se com cloreto de metileno. Extrai-se novamente a fase aquosa com cloreto de metileno. Secam-se as fases orgânicas com sulfato de sódio. Filtra-se, leva-se à secura o filtrado. Obtêm-se 14,4 g do produto que se submete a cromatografia em sílica. Elui-se com uma mistura de cloreto de metileno-metanol-amoníaco 90-10-01. Recolhe-se o produto desejado em bruto, leva-se à secura por destilação a pressão reduzida. Obtêm-se 5,4 g do produto desejado em bruto que se mistura em heptano. Agita-se uma hora a 20 - 25 °C, o produto obtido, lava-se, enxagua-se e seca-se. Obtêm-se 4,5 g de produto desejado.

Análise	C 41 H 61 N 5 O 10	
	Calculado	Encontrado
C	62,82	62,5
H	7,84	7,9
N	8,93	8,9

EXEMPLO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

Prepararam-se composições contendo:

Produto do exemplo 1 300 mg
 Excipiente q.s.p 1 g
 Pormenor do excipiente: amido, talco,
 estearato de magnésio

ESTUDO FARMACOLÓGICO DOS PRODUTOS DA INVENÇÃO

Método das diluições em meio líquido

Prepara-se uma série de tubos nos quais se reparte uma mesma quantidade de meio nutritivo esterilizado. Distribuem-se, em cada tubo, quantidades crescentes do produto a estudar e cada tubo é colocado em cultura com uma estirpe bacteriana.

Após incubação de vinte e quatro horas na estufa a 37 °C, a inibição do crescimento é avaliada por transiluminação daquilo que permite determinar as concentrações mínimas inibidoras (C.M.I.) expressas em microgramas/cm³.

Os seguintes resultados foram obtidos com o produto do exemplo 1 e do exemplo 2 (leitura após 24 horas)

			Ex. 1	Ex. 2
<i>S. aureus</i>	011UC4	ery S	0,300	0,080
<i>S. aureus</i>	011UC4 + soro a 50%	ery S	0,040	0,150
<i>S. aureus</i>	011B18c	oxa S ery R		
<i>S. aureus</i>	011GR12c	oxa S ery R		
<i>S. aureus</i>	011GO25i	oxa S ery R	5,000	0,600
<i>S. epidermidis</i>	012GO11i	oxa S ery R	0,150	0,300
<i>S. aureus</i>	011CB20c	oxa R ery R		
<i>S. epidermidis</i>	012GO40c	oxa R ery R		
<i>S. pyogenes</i>	02A1UC1	ery S	0,800	0,040
<i>S. agalactiae</i>	02B1HT1	ery S	<= 0,02	0,020
<i>E. faecalis</i>	02D2UC1	ery S	0,080	0,040

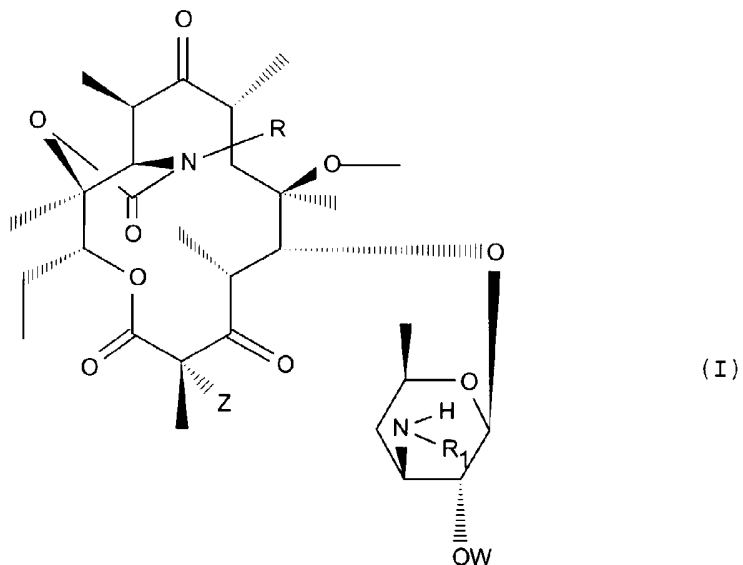
(continuação)

			Ex. 1	Ex. 2
<i>E. faecium</i>	02D3HT1	ery S	0,080	0,040
<i>Streptococcus gr.G</i>	02GGR5	ery S	0,080	0,040
<i>S. mitis</i>	02MitCB1	ery S	0,080	<= 0,01
<i>S. pyogenes</i>	02A1SJc	ery R		
<i>S. agalactiae</i>	02B1SJ1c	ery R	0,600	0,150
<i>E. faecalis</i>	02D2DU15c	ery R	> 40	> 20
<i>Streptococcus gr.G</i>	02GOgr4c	ery R		
<i>S. sanguis</i>	02SgGr10i	ery R	0,150	0,150
<i>S. mitis</i>	02MitGR16i	ery R	0,080	0,080
<i>S. pneumoniae</i>	032UC1	ery S	<= 0,02	<= 0,01
<i>S. pneumoniae</i>	030GR20	ery S	<= 0,02	<= 0,01
<i>S. pneumoniae</i>	030SJ5i	ery R	0,080	0,080
<i>S. pneumoniae</i>	030CR18c	ery R	10,000	2,500
<i>S. pneumoniae</i>	030PW23c	ery R	0,150	0,080
<i>S. pneumoniae</i>	030RO1i	ery R	0,150	0,300
<i>S. pneumoniae</i>	030SJ1c	ery R	0,080	0,150

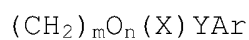
Lisboa, 7 de Novembro de 2011

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos de fórmula (I)



na qual R representa um radical



no qual m representa o número 0 ou 1,

n representa o número 0 ou 1,

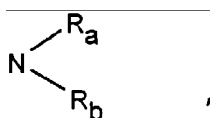
X representa um radical $(\text{NH})_a$, CH_2 ou SO_2 com a representando o número 0 ou 1,

Y representa um radical $(\text{CH}_2)_b-(\text{CH}=\text{CH})_c-(\text{CH}_2)_d$ com $c = 0$ ou 1, $b + c + d \leq 8$,

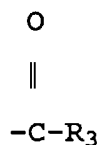
Z representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo,

Ar representa um radical arilo ou heteroarilo eventualmente substituído com um ou vários grupos seleccionados do grupo constituído pelos radicais hidroxilo, os átomos de halogéneo, os radicais NO_2 , os radicais $\text{C}\equiv\text{N}$, os radicais

alquilo, alcenilo ou alcinilo, O-alquilo, O-alcenilo ou O-alcinilo, S-alquilo, S-alcenilo ou S-alcinilo e N-alquilo, N-alcenilo ou N-alcinilo, contendo até 12 átomos de carbono eventualmente substituídos com um ou vários átomos de halogéneo, o radical



R_a e R_b idênticos ou diferentes, representando um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo contendo até 12 átomos de carbono, o radical



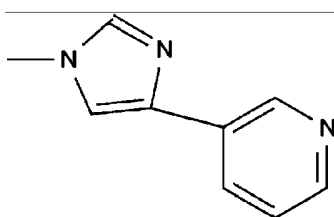
R_3 representando um radical alquilo contendo até 12 átomos de carbono, ou um radical arilo ou heteroarilo

R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um radical metilo

W representa um átomo de hidrogénio ou um radical acilo, bem como os seus sais de adição com os ácidos.

2. Compostos de fórmula (I) definidos na reivindicação 1, nos quais Z representa um átomo de hidrogénio.
3. Compostos de fórmula (I) definidos na reivindicação 1 ou 2, nos quais W representa um átomo de hidrogénio.
4. Compostos de fórmula (I) definidos na reivindicação 1, 2 ou 3, nos quais R_1 representa um radical metilo.

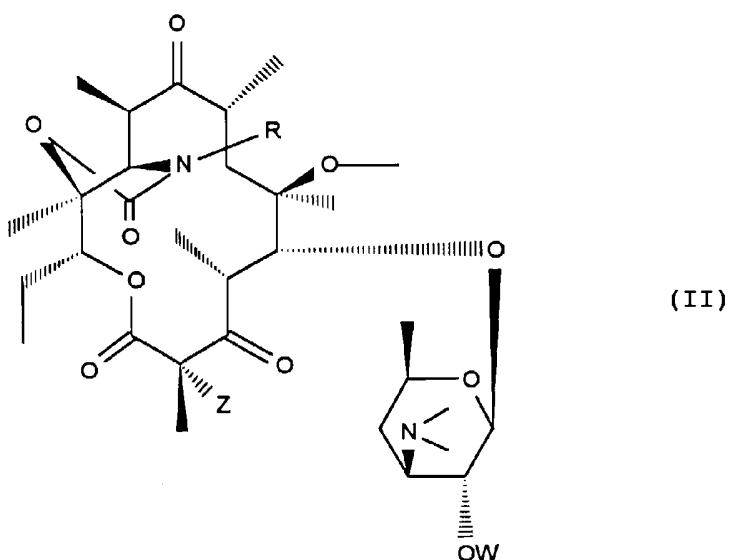
5. Compostos de fórmula (I) definidos na reivindicação 1, 2, 3 ou 4, nos quais X representa um radical CH_2 .
6. Compostos de fórmula (I) definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, nos quais R representa um radical $(\text{CH}_2)_3\text{Ar}$, $(\text{CH}_2)_4\text{Ar}$ ou $(\text{CH}_2)_5\text{Ar}$, Ar mantendo o seu significado indicado na reivindicação 1.
7. Compostos de fórmula (I) definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, nos quais Ar representa um radical



8. Compostos de fórmula (I) definidos na reivindicação 1 cujos nomes se seguem:
 - N-desmetil-11,12-didesoxi-3-des[(2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribo-hexopiranosil)oxi]-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil[[4-[4-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il]butil]imino]]-eritromicina,
 - N-desmetil-11,12-didesoxi-3-des((2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribo-hexopiranosil)oxi)-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil(2-(3-(4-quinoleinil)propil)hidrazono))-eritromicina,

- N-desmetil-11,12-didesoxi-3-des[(2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribo-hexopiranosil)oxi]-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil[[4-[4-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il]butil]imino]]-eritromicina.

9. A título de medicamentos, os compostos de fórmula (I) definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, bem como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.
10. A título de medicamentos, os compostos da reivindicação 8 bem como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.
11. Composições farmacêuticas contendo, como princípio activo, pelo menos um medicamento de acordo com a reivindicação 9 ou 10.
12. Processo de preparação dos compostos de fórmula (I) caracterizado por se submeter o composto de fórmula (II),



na qual R, Z e W mantêm o seu significado indicado na