

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO 482.420	10 A1
	21 FECHA DE PRESENTACION 11 Julio 1979	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO 866.722 937.640		52 FECHA 3-1-78 29-8-78	53 PAIS ESTADOS UNIDOS ESTADOS UNIDOS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07H 17/08; A61K 31/70	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 476.544	
64 TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4"-DESOXI-4"-ACILAMINO- DERIVADOS DE ERITROMICILAMINA			
71 SOLICITANTE (S) PFIZER INC.			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 235 East 42nd Street, NEW YORK, N. Y., Estados Unidos.			
72 INVENTOR (ES) FRANK C. SCIAVOLINO de nacionalidad estadounidense.			
73 TITULAR (ES)			
74 REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU			

**POOR
QUALITY**

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen derivados de eritromicilamina conteniendo en la posición 4" un grupo acilamido, su preparación y su empleo como agentes antibacterianos.

5

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a macrolidas semisintéticas y, más especialmente, a 4"-desoxi-4"-acilamido-derivados de eritromicilamina, a métodos para su preparación y a su empleo como agentes antibacterianos.

10

El 9-amino-derivado de la eritromicina A, conocido como eritromicilamina, ha sido ampliamente investigado y derivatizado. Los sulfonamido-derivados de la eritromicilamina están descritos en la patente estadounidense 3.983.103 como agentes antibacterianos. Los N-alquil-derivados de la eritromicilamina han sido citados por Ryden y colaboradores, J. Med. Chem., 16, 1059 (1973) como poseedores de actividad antibacteriana in vitro e in vivo.

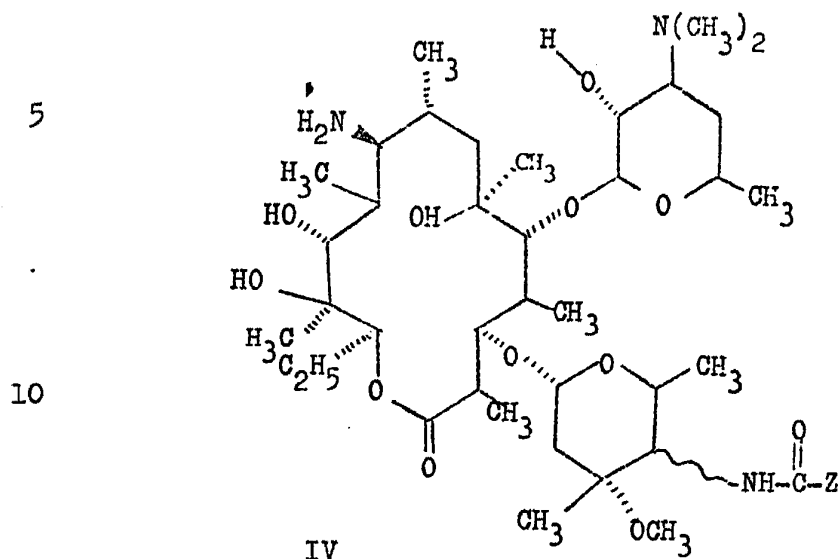
15

20

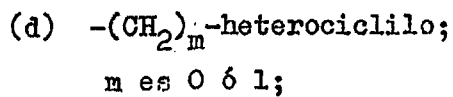
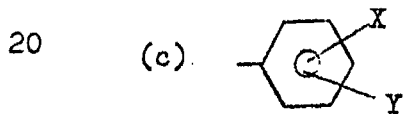
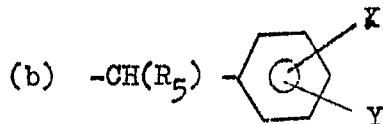
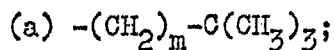
25

Ahora se ha encontrado que ciertos acil-derivados de la eritromicilamina, presentan valiosa actividad antibacteriana tanto in vitro como in vivo por las vías parenteral y oral de administración, especialmente contra los microorganismos Gram-positivos. Muchos de los compuestos aquí descritos también presentan actividad contra los microorganismos Gram-negativos. Los compuestos de esta invención responden a la fórmula IV dada a continuación, don-

1 de la línea ondulada que conecta el grupo acilamino a la
posición 4" es genérica y abarca ambas formas opiméricas:



15 donde Z está seleccionado entre el grupo formado por:



25 R_5 está seleccionado entre el grupo formado por hi-
drógeno, cloro, hidroxilo, metilo, amino y alcoxi de 1 a 4

1 átomos de carbono;

X está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, cloro, bromo, flúor, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;

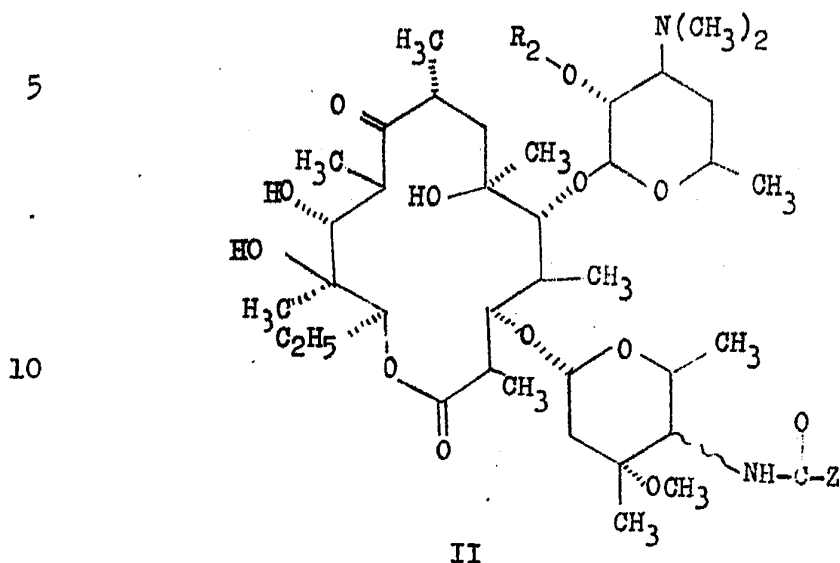
5 Y está seleccionado entre el grupo formado por X, trifluormetilo y carbalcoxi de 2 a 5 átomos de carbono y

heterociclilo está seleccionado entre el grupo formado por tienilo, pirazinilo, piridilo, furilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo y derivados monometílicos de dichos heterociclilos.

Los compuestos de la fórmula anterior, incluidas sus formas epiméricas, y sus sales farmacéuticamente aceptables son eficaces agentes antibacterianos contra los microorganismos Gram-positivos, por ejemplo Staphylococcus aureus y Streptococcus pyogenes, in vitro y muchos son activos in vivo por las vías de administración parenteral y oral. Muchos de los compuestos (y sus sales) también son activos contra ciertos microorganismos Gram-negativos, tales como los cocos, v.g. Pasteurella multocida y Neisseria sicca.

Los compuestos preferidos de esta invención son aquellos donde Z es $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-$, donde Y es hidrógeno, cloro o flúor; 2-pirazinilo, 4-metil-5-tiazolilo, 4-metil-5-oxazolilo e isoxazolilo.

1 Los compuestos de fórmula IV se preparan convenientemente a partir de los compuestos de fórmula II



15 donde R_2 es hidrógeno o alcancilo de 2 ó 3 átomos de carbono por conversión del grupo 9-oxo de los compuestos de fórmula II en la correspondiente 9-hidrazona, seguido de

20 reacción de la hidrazona con ácido nitroso. El 9-imino-derivado así producido se reduce al 9-amino-derivado con borohidruro sódico. El proceso consiste en hacer reaccionar el compuesto de fórmula II apropiado con un exceso

25 de hidrazina anhidra en un disolvente adecuado, tal como un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, a una temperatura de 0 a 100° C aproximadamente. El producto se aísla por evaporación a presión reducida para separar el disolvente

1 y el exceso de hidrazina. La 9-hidrazona se convierte en
el 9-imino-derivado por tratamiento en un disolvente ade-
cuado, por ejemplo un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono,
con nitrato sódico a un pH de 4 a 5 aproximadamente y a
5 una temperatura de 0º a 10º C aproximadamente. La imina
puede ser aislada por métodos conocidos si se desea o
puede ser reducida in situ al compuesto 9-imino deseado
por tratamiento con borohidruro sódico a un pH de 8 apro-
ximadamente. Los productos de fórmula IV se aíslan por
10 métodos conocidos. Este procedimiento da lugar a la for-
mación del 9(S)-epímero preferido.

Alternativamente, los compuestos de fórmula IV se
preparan por conversión de los compuestos de fórmula II
en la correspondiente 9-oxima por reacción con hidroxila-
15 mina en metanol seco, a 0-50º C aproximadamente. La oxima
se reduce empleando un exceso de níquel Raney o catalíti-
camente sobre PtO_2 en ácido acético glacial, a una presión
de hidrógeno de 700-1000 psi (49-70 kg/cm^2), durante perio-
dos de 12 a 18 horas. La reducción con níquel Raney produ-
ce el 9(R)-epímero como producto predominante mientras
20 que el sistema PtO_2/H_2 produce el 9(S)-epímero como produc-
to principal. Como los métodos de reducción anteriores
producen mezclas de los epímeros 9(S) y 9(R), la conver-
sión de la hidrazona en la 9-imina y la reducción con
25 $NaBH_4$ de la imina es el procedimiento preferido para la


1 producción de los compuestos de fórmula IV.

Otra alternativa consiste en convertir la 9-oxima de los compuestos de fórmula II en la 9-imina por tratamiento con tricloruro de titanio, seguido de reducción con NaBH_4 de la imina, como se ha descrito antes.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de esta invención se preparan fácilmente tratando los compuestos de fórmula IV con una cantidad por lo menos quimolecular del ácido apropiado, en un disolvente inerte a la reacción. Cuando hay presente más de un grupo básico en un compuesto de fórmula IV, la adición del ácido suficiente para satisfacer a cada grupo básico permite la formación de sales de adición de poliácidos. Las sales de adición de ácido se recuperan por filtración si son insolubles en el disolvente inerte a la reacción, por precipitación mediante la adición de un no disolvente de la sal de adición de ácido o por evaporación del disolvente. Son representativas de estas sales, aunque sin limitarse a ellas, los hidrocloruros, hidrobromuros, fosfatos, sulfatos, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, citratos, glicolatos, lactatos, tartratos, malatos, maleatos, fumaratos, gluconatos, estearatos, mandelatos, pantoatos, benzoatos, succinatos, lactatos, p-toluensulfonatos y aspartatos.

25 Además de los compuestos aquí descritos, los compues-

1 tos de fórmula IV donde Z es $(CH_2)_m$ - (heterociclilo susti-
tuído) donde m es 0 ó 1, heterociclilo es el definido an-
teriormente y el sustituyente es cloro, bromo, alquilo de

5 no y los compuestos donde Z es $-CH_2-X'$  , donde X'

 es O ó S y X e Y son los definidos anteriormente, también
son activos como agentes antibacterianos de la misma for-
ma que los compuestos de fórmula IV. Los compuestos se
10 preparan convenientemente por los procedimientos de aci-
lación aquí descritos.

 Los compuestos de fórmula IV presentan actividad
in vitro contra diversos microorganismos Gram-positivos y
contra ciertos microorganismos Gram-negativos como los de
15 forma esférica o elipsoidal (cocos). Su actividad es fácil-
mente demostrada mediante ensayos in vitro contra diversos
microorganismos en un medio de infusión de cerebro-corazón,
mediante la técnica habitual de dilución seriada al doble.
Su actividad in vitro los hace útiles para la aplicación
20 tópica en forma de ungüentos, cremas y similares, con fines
de esterilización, por ejemplo en los utensilios de hospita-
les como antimicrobianos industriales, por ejemplo en el
tratamiento de aguas, control de lodos y preservación de pin-
25 turas y maderas.

 Para uso in vitro, por ejemplo para aplicación tópi-

1 ca, frecuentemente es conveniente formular el producto selec-
cionado con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como
un aceite vegetal o mineral o una crema emoliente. Análoga-
mente, pueden disolverse o dispersarse en vehículos o disol-
5 ventes líquidos como agua, alcohol, glicoles o mezclas de
los mismos u otros medios inertes farmacéuticamente acepta-
bles; es decir, medios sin efecto perjudicial sobre el in-
grediente activo. Para estos fines, generalmente conviene
emplear concentraciones de ingredientes activos de alrededor
10 del 0,01 % hasta el 10 % en peso, calculado sobre la compo-
sición total.

Además, muchos compuestos de esta invención son acti-
vos in vivo contra los microorganismos Gram-positivos y
ciertos microorganismos Gram-negativos por administración
15 oral y/o parenteral a los animales, incluido el hombre. Su
actividad in vivo es más limitada en lo que se refiere a
los organismos susceptibles y se determina por el procedi-
miento habitual que consiste en infectar unos ratones de pe-
so esencialmente uniforme con el organismo experimental y
20 posteriormente tratarlos por vía oral o subcutánea con el
compuesto de ensayo. En la práctica, se inocula intraperi-
tonealmente a los ratones, por ejemplo 10, unos cultivos
adecuadamente diluidos que contienen aproximadamente 1 a 10
25 veces la DL_{100} (la mínima concentración de organismos re-
querida para producir un 100 % de muertes). Se realizan si-

1 multáneamente ensayos de control en los que los ratones re-
ciben un inóculo de diluciones más bajas como comprobación
de la posible variación de virulencia del organismo experi-
mental. El compuesto de ensayo se administra media hora des-
5 pués de la inoculación y su administración se repite 4, 24
y 48 horas más tarde. Los ratones supervivientes se retienen
durante 4 días después del último tratamiento y se observa
el número de supervivientes.

10 Cuando se utilizan in vivo, estos nuevos compuestos
pueden administrarse por vía oral o parenteral, por ejemplo
por inyección subcutánea o intramuscular, a una dosis de 1
a 200 mg/kg de peso corporal al día. La dosis preferida es
alrededor de 5 a 100 µg/kg de peso corporal al día y todavía
15 mejor alrededor de 5 a 50 mg/kg de peso corporal al día. Los
vehículos adecuados para la inyección parenteral pueden ser
acuosos, como agua, solución salina isotónica, dextrosa iso-
tónica, solución de Ringer o no acuosos como aceites grasos
de origen vegetal (semilla de algodón, aceite de cacahuet,
20 maíz, sésamo), dimetilsulfóxido y otros vehículos no acuosos
que no interfieren con la eficacia terapéutica del preparado
y no son tóxicos al volumen o proporción usados (glicerol,
propilenglicol, sorbitol). Además, pueden prepararse ventajo-
samente composiciones adecuadas para la preparación extempo-
25 ránea de soluciones antes de la administración. Estas compo-
siciones pueden incluir diluyentes líquidos, por ejemplo pro-

1 pilenglicol, carbonato de dietilo, glicerol, sorbitol, etc;
agentes reguladores del pH, hialuronidasa, anestésicos lo-
cales y sales inorgánicas para conseguir las propiedades
farmacológicas deseadas. Estos compuestos también pueden
5 combinarse con diversos vehículos inertes farmacéuticamente
aceptables que incluyen diluyentes sólidos, vehículos acuo-
sos, disolventes orgánicos no tóxicos en forma de cápsulas,
tabletas, píldoras, trochas, mezclas secas, suspensiones,
soluciones, elixires y soluciones o suspensiones parentera-
10 les. En general, los compuestos se utilizan en diversas for-
mas de dosificación a unos niveles de concentración que osci-
lan aproximadamente entre 0,5 y 90 % del peso de la compo-
sición total.

15 En los ejemplos aquí incluídos no se ha realizado
ningún esfuerzo para recuperar la cantidad máxima de pro-
ducto obtenido ni para optimizar el rendimiento de un pro-
ducto dado. Los ejemplos son simplemente ilustrativos del
procedimiento y de los productos que se obtienen con el
mismo.

20

EJEMPLOS 1 - 5

4"-Desoxi-4"-pivaloilamido-9(S)-eritromicilamina

25 Se calienta a reflujo durante la noche, en atmósfe-
ra de nitrógeno, una mezcla de 1,5 g (1,83 milimoles) de
4"-desoxi-4"-pivaloilamido-eritromicina A, 0,582 ml (18,3
milimoles) de hidrazina anhidra y 35 ml. de metanol. Después

1 se agregan otros 0,582 ml de hidrazina anhidra y la mezcla se calienta a reflujo durante 6 horas más. Se evapora la mezcla a sequedad a presión reducida para dar 1,52 g de la hidrazona en forma de espuma blanca.

5 Se agrega una solución de 316 mg de nitrito sódico en 2 ml de agua a 0,760 g (0,915 milimoles) de la hidrazina en 20 ml de metanol. La mezcla se agita y enfría a 0-5°C y después se trata gota a gota con 2,04 ml de ácido clorhídrico 3N (6,15 milimoles), a una velocidad tal que la temperatura no pasa de 10°C ni el pH desciende de 4,0. La mezcla se agita durante 5 minutos una vez completada la adición de HCl y después se ajusta a pH 8 por adición de NaOH 4N. Después se agregan 27,4 mg (0,72 milimoles) de borohidruro sódico y la mezcla de reacción se agita a 5-10°C durante 30 minutos. Después se reduce el pH a 2,5 por adición

10 de HCl 6N y la mezcla se agita durante 10 minutos a 5-10°C. Se añaden 75 ml de agua y 25 ml de cloruro de metileno a la mezcla de reacción y el pH se ajusta a 10,5.

15 Se separa la fase de cloruro de metileno y la fase acuosa se extrae con 25 ml de cloruro de metileno. Los extractos combinados se lavan una vez con 25 ml de salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan a sequedad para dar 683 mg del producto crudo en forma de espuma.

20

25 El producto crudo se disuelve en un volumen mínimo de una mezcla 91:1 de cloruro de metileno y agua y se ex-

1 trae a valores del pH de 2,5, 3,3 y 10,0. (La cromatografía en capa fina en el sistema 6 CHCl₃ - 1 CH₃OH - 0,1 NH₄OH indica que el producto deseado se encuentra en el extracto a pH 10). Este extracto se seca sobre sulfato

5 sódico y se evapora a presión reducida para dar 341 mg de una espuma blanca. Se purifica por disolución en una mezcla de 30 ml de agua y 30 ml de acetato de etilo y extracción de la mezcla a pH 4,8. Se separa la fase orgánica, se agrega acetato de etilo limpio y se repite el

10 proceso de extracción a unos valores del pH de 5,5, 5,8 y 10,0. El extracto a pH 10 se seca sobre sulfato sódico, se evapora a sequedad y una solución clorofórmica del residuo se cromatografía en una columna de 12 g de gel

15 de sílice impregnado de formamida, empleando cloroformo como eluyente. Se recogen fracciones de 5 ml. Se combinan las fracciones 4-30, se evaporan a sequedad y el residuo se disuelve en 30 ml de agua y 30 ml de acetato de etilo. La mezcla se extrae como se ha descrito antes pero a valores

20 del pH de 6,0, 6,5, 6,8 y 10. El extracto a pH 10 se seca sobre sulfato sódico y se evapora a presión reducida para dar una espuma pegajosa. Esta espuma se disuelve en 30 ml de cloruro de metileno y se extrae dos veces con 30 ml de agua cada vez a pH 10. Después la solución de cloruro de metileno se seca y evapora a presión reducida para

25 dar 123 mg del producto del título en forma de espuma blanca.

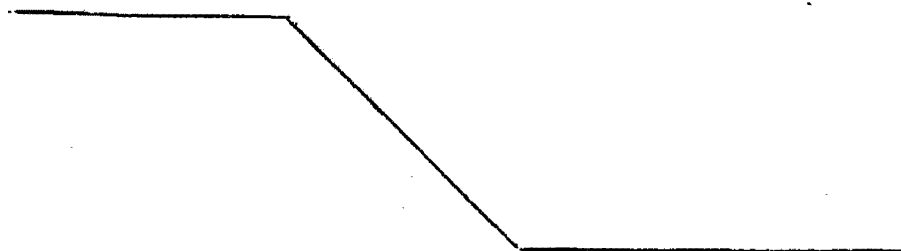
1 RMN: δ TMS
CDCl₃ 5,94 (d, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,32 (s, 3H),
1,30 (s, 9H).

Ej.	Z	RMN: δ TMS CDCl ₃
5	2	CH ₂ -(2-FC ₆ H ₄)
		7,25 (m, 4H), 6,03 (d, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,31 (s, 6H)
	3	CH ₂ -(3-ClC ₆ H ₄)
10		7,33 (m, 4H), 6,08 (d, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,33 (s, 6H)
	4	2-tienilo
		7,61 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,36 (s, 6H)
15	5	CH ₂ -(3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃)
		7,26 (m, 3H), 6,06 (d, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,30 (s, 6H).

En resumen, la Patente de Invención que se solli-
cita deberá recaer sobre las siguientes:

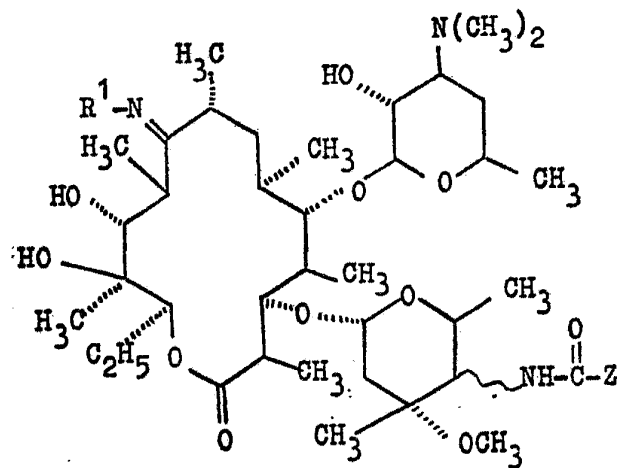
20

25



1

5



10

donde R¹ es hidrógeno o hidroxilo y Z es el definido anteriormente y, si se desea, formar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

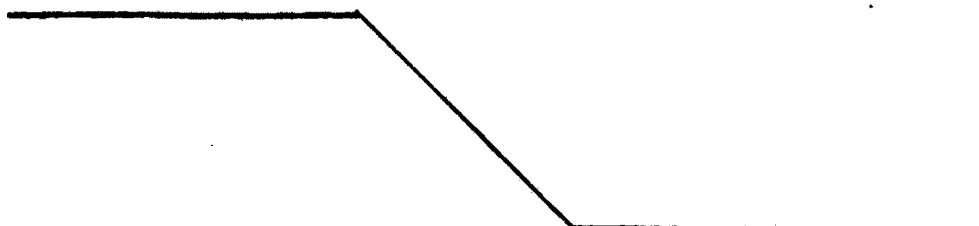
15

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde, cuando R¹ es hidrógeno, el agente reductor es borohidruro sódico y cuando R¹ es hidroxilo, el agente reductor es níquel Raney-hidrógeno o dióxido de platino-hidrógeno en ácido acético glacial.

20

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4"-DESOXI-4"-ACILAMINO-DERIVADOS DE ERITROMICILAMINA.

25



1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de diecisiete páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 11 de Julio de 1979

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25