

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 278 319**

(51) Int. Cl.:

C07H 17/08 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04732108 .8**

(86) Fecha de presentación : **11.05.2004**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1628989**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **01.03.2006**

(54) Título: **Nuevos compuestos con 14 y 15 miembros en el anillo.**

(30) Prioridad: **13.05.2003 GB 0310962**
31.03.2004 GB 0407391

(73) Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB
GlaxoSmithKline istraživacki centar Zagreb d.o.o.

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2007

(72) Inventor/es: **Alihodzic, Sulejman;**
Berge, John Michael y
Jarvest, Richard Lewis

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2007

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 278 319 T3

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

DESCRIPCIÓN

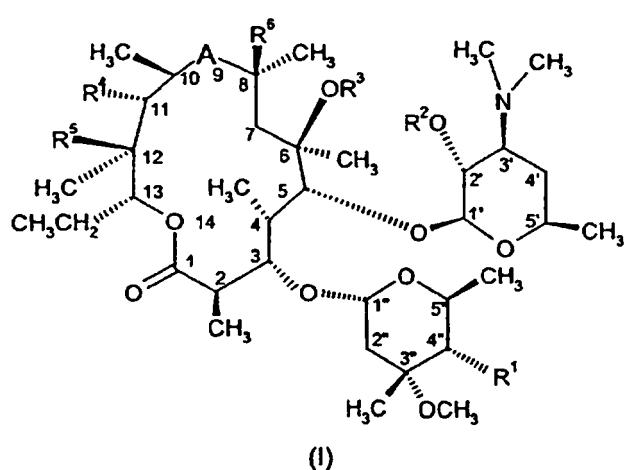
Nuevos compuestos con 14 y 15 miembros en el anillo.

5 La presente invención se refiere a nuevos macrólidos semi-sintéticos que tienen actividad antimicrobiana, en particular actividad antibacteriana. Más particularmente, la invención se refiere a macrólidos de 14 y 15 miembros sustituidos en la posición 4", a procesos para su preparación, a composiciones que los contienen y a su uso en medicina.

10 Los agentes antibacterianos macrólidos se consideran útiles en el tratamiento o prevención de infecciones bacterianas. Sin embargo, la aparición de cepas bacterianas resistentes a macrólidos ha dado como resultado la necesidad de crear nuevos compuestos macrólidos. Por ejemplo, los documentos de patentes EP 0 895 999 y US 6.300.316 describen derivados modificados en la posición 4" del anillo macrólido que tienen actividad antibacteriana.

15 De acuerdo con la presente invención, se han descubierto nuevos macrólidos de 14 y 15 miembros sustituidos en la posición 4" que también tienen actividad antimicrobiana.

De esta manera, la presente invención proporciona compuestos de fórmula general (I)



en la que

A es un radical bivalente seleccionado entre $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^7)-$, $-\text{CH}(\text{NR}^8\text{R}^9)-$ y $-\text{C}(=\text{N}\text{R}^{10})-$;

R¹ es -OC(O)(CH₂)_dXR¹¹;

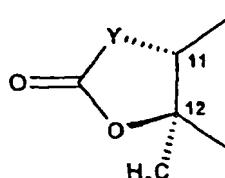
R^2 es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo:

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , o alquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros;

50 R^4 es hidroxi, alqueniloxi C_{3-6} opcionalmente sustituido con heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} o $-O(CH_2)_nNR^7R^{12}$

R^5 es hidroxilo

⁵⁵ R⁴ y R⁵ tomados juntos con los éstaicos pertenecientes forman un grupo sólido que tiene la siguiente estructura:



en donde

ES 2 278 319 T3

Y es un radical bivalente, seleccionado entre $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CN})-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^{13})-$ y $-\text{CH}(\text{SR}^{13})-$;

R^6 es hidrógeno o flúor;

5 R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

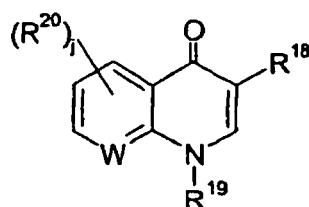
cada uno de R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-\text{C}(\text{=NR}^{10})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, o

10 R^8 y R^9 juntos forman $=\text{CH}(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_i$ arilo, $=\text{CH}(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_i$ heterociclico, $=\text{CR}^{14}\text{R}^{15}$ o $=\text{C}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, en donde los grupos alquilo, arilo y heterociclico están sustituidos opcionalmente con hasta tres grupos seleccionados independientemente a partir de R^{16} ;

15 R^{10} es $-\text{OR}^{17}$, alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_g$ arilo, $-(\text{CH}_2)_g$ heterociclico o $-(\text{CH}_2)_h\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OR}^7$, en donde cada grupo R^{10} está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente a partir de R^{16} ;

15 R^{11} es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:

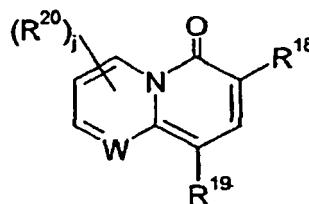
20



25

30 O

35



40

R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

45 R^{13} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

50 cada uno de R^{14} y R^{15} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{16} es halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{22}\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, hidroxi, alquilo C_{1-6} , $-\text{S}(\text{O})_k$ alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_m$ arilo o $-(\text{CH}_2)_m$ heteroarilo, en donde el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, halógeno y $-\text{OR}^{14}$, y los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con hasta cinco grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{NR}^{25}\text{C}(\text{O})\text{R}^{26}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, $-\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, hidroxi, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;

55 R^{17} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alquenilo C_{3-6} o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, en donde los grupos alquilo, cicloalquilo, alquenilo y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes, seleccionados independientemente entre un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, $-\text{OR}^{27}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{27}$, $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{CONR}^{27}\text{R}^{28}$, halógeno y ciano;

R^{18} es hidrógeno, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{29}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{29}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NO}_2$ o $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}^7$;

65 R^{19} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con hidroxi o alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} o sustituido opcionalmente con fenilo o bencilo;

R^{20} es halógeno, alquilo C_{1-4} , tioalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo C}_{1-4})$ o $-\text{N}(\text{alquilo C}_{1-4})_2$;

ES 2 278 319 T3

5 R²¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, -(CH₂)_parilo o -(CH₂)_pheteroarilo;

cada uno de R²² y R²³ es independientemente hidrógeno, -OR¹⁴, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_qarilo o -(CH₂)_qheterociclico;

10 R²⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, -(CH₂)_rarilo o -(CH₂)_rheteroarilo;

cada uno de R²⁵ y R²⁶ es independientemente hidrógeno, -OR¹⁴, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_sarilo o -(CH₂)_sheterociclico;

15 cada uno de R²⁷ y R²⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;

20 R²⁹ es hidrógeno,

25 alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo o alcoxi C₁₋₄, -C(O)alquilo C₁₋₆, -C(O)Oalquilo C₁₋₆, -OC(O)alquilo C₁₋₆, -OC(O)Oalquilo C₁₋₆, -C(O)NR³²R³³, -NR³²R³³ y fenilo opcionalmente sustituido con nitro o -C(O)Oalquilo C₁₋₆,

30 -(CH₂)_wcicloalquilo C₃₋₇,

35 -(CH₂)_wheterociclico,

40 -(CH₂)_wheteroarilo,

45 -(CH₂)_warilo,

50 alquenilo C₃₋₆, o

55 alquinilo C₃₋₆;

60 R³⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo opcionalmente sustituido o bencilo opcionalmente sustituido, acetilo o benzoilo;

R³¹ es hidrógeno o R²⁰ o R³¹ y R¹⁹ están unidos para formar el radical bivalente O(CH₂)₂- o -(CH₂)₁-;

65 cada uno de R³² y R³³ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con fenilo, o -C(O)Oalquilo C₁₋₆, o

70 R³² y R³³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

75 X es -U(CH₂)_v-;

80 U es un radical divalente seleccionado entre -N(R³⁰)-, -O-, -S(O)_z-, -N(R³⁰)C(O)-, -C(O)N(R³⁰)- y -N[C(O)R³⁰]-;

85 W es -C(R³¹)- o un átomo de nitrógeno;

90 d es un número entero de 1 a 5;

95 e es un número entero de 2 a 4;

100 cada uno de f, g, h, m, p, q, r, s y w es independientemente un número entero de 0 a 4;

105 i es un número entero de 1 a 6;

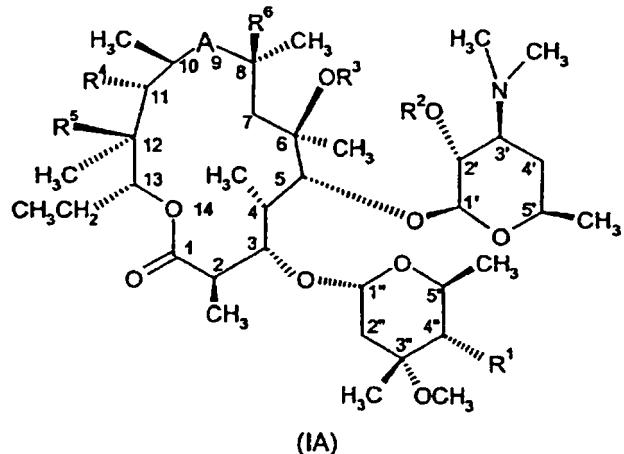
110 cada uno de j, k, n y z es independientemente un número entero de 0 a 2;

115 t es 2 ó 3;

120 v es un número entero de 1 a 8;

125 y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula general (IA):



en la que

25 A es un radical bivalente seleccionado entre $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{CH}(\text{NR}^8\text{R}^9)-$ y $-\text{C}(\text{=NR}^{10})-$;

R^1 es $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_d\text{XR}^{11}$;

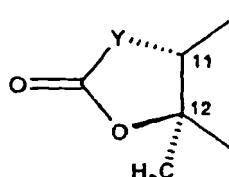
R^2 es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

30 R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , o alquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros;

35 R^4 es hidroxi, alqueniloxi C_{3-6} opcionalmente sustituido con heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} o $-\text{O}(\text{CH}_2)_e\text{NR}^7\text{R}^{12}$,

R^5 es hidroxi, o

40 R^4 y R^5 tomados junto con los átomos pertinentes forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:



en donde

50 Y es un radical bivalente, seleccionado entre $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CN})-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^{13})-$ y $-\text{CH}(\text{SR}^{13})-$;

R^6 es hidrógeno o flúor;

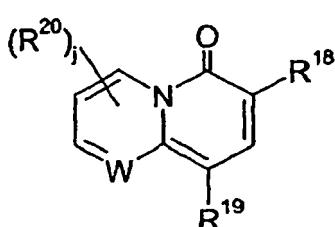
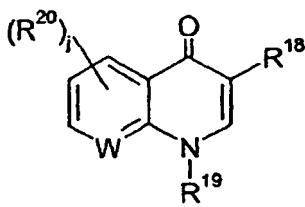
55 R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

cada uno de R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-\text{C}(\text{=NR}^{10})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, o

60 R^8 y R^9 juntos forman $=\text{CH}(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_f\text{arilo}$, $=\text{CH}(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_f\text{heterociclico}$, $=\text{CR}^{14}\text{R}^{15}$ o $=\text{C}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, en donde los grupos alquilo, arilo y heterociclico están opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos seleccionados independientemente a partir de R^{16} ;

65 R^{10} es $-\text{OR}^{17}$, alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_g\text{arilo}$, $-(\text{CH}_2)_g\text{heterociclico}$ o $-(\text{CH}_2)_h\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OR}^7$, en donde cada grupo R^{10} está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente a partir de R^{16} ;

R¹¹ es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



25 R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

30 cada uno de R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

35 R¹⁶ es halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, -C(O)R²¹, -C(O)OR²¹, -OC(O)R²¹, -OC(O)OR²¹, -NR²²C(O)R²³, -C(O)NR²²R²³, -NR²²R²³, hidroxi, alquilo C₁₋₆, -S(O)_kalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_marilo o -(CH₂)_mheteroarilo, en donde el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre -NR¹⁴R¹⁵, halógeno y -OR¹⁴, y los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con hasta cinco grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁴, -OC(O)OR²⁴, -NR²⁵C(O)R²⁶, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²⁵R²⁶, hidroxi, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

40 R¹⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₃₋₆ o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, en donde los grupos alquilo, cicloalquilo, alquenilo y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, -OR²⁷, -S(O)_nR²⁷, -NR²⁷R²⁸, -CONR²⁷R²⁸, halógeno y ciano;

45 R¹⁸ es hidrógeno, -C(O)OR²⁹, -C(O)NHR²⁹ o -C(O)CH₂NO₂;

R¹⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con hidroxi o alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ o sustituido opcionalmente con fenilo o bencilo;

50 R²⁰ es halógeno, alquilo C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) o -N(alquilo C₁₋₄)₂;

R²¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, -(CH₂)_parilo o -(CH₂)_pheteroarilo;

55 cada uno de R²² y R²³ es independientemente hidrógeno, -OR¹⁴, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_qarilo o -(CH₂)_qheterociclico;

R²⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, -(CH₂)_rarilo o -(CH₂)_rheteroarilo;

60 cada uno de R²⁵ y R²⁶ es independientemente hidrógeno, -OR¹⁴, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_sarilo o -(CH₂)_sheterociclico;

cada uno de R²⁷ y R²⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;

R²⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi C₁₋₄, -OC(O)alquilo C₁₋₆, -OC(O)Oalquilo C₁₋₆, -C(O)NR³²R³³ y -NR³²R³³, -(CH₂)_wcicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₃₋₆ o alquinilo C₃₋₆;

65 R³⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo opcionalmente sustituido o bencilo opcionalmente sustituido, acetilo o benzoilo;

5 R³¹ es hidrógeno o R²⁰, o R³¹ y R¹⁹ se unen para formar el radical bivalente -O(CH₂)₂- o -(CH₂)_t-;

6 R³² y R³³ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con -C(O)Oalquilo C₁₋₆ o

7 R³² y R³³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

8 X es -U(CH₂)_v-;

9 U es un radical divalente seleccionado entre -N(R³⁰)-, -O-, -S(O)_z-, -N(R³⁰)C(O)-, -C(O)N(R³⁰)- y -N[C(O)R³⁰]-;

10 W es -C(R³¹)- o un átomo de nitrógeno;

11 d es un número entero de 1 a 5;

12 e es un número entero de 2 a 4;

13 cada uno de f, g, h, m, p, q, r, s y w es independientemente un número entero de 0 a 4;

14 i es un número entero de 1 a 6;

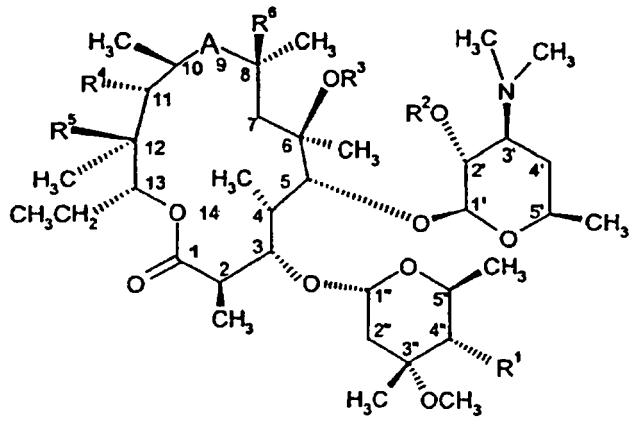
15 cada uno de j, k, n y z es independientemente un número entero de 0 a 2;

16 t es 2 ó 3;

17 v es un número entero de 2 a 8;

18 y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

19 Según otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula general (IB):



20 en la que

21 A es un radical bivalente seleccionado entre -C(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -N(R⁷)-CH₂- , -CH₂-N(R⁷)-, -CH(NR⁸R⁹)- y -C(=NR¹⁰)-;

22 R¹ es -OC(O)(CH₂)_dXR¹¹;

23 R² es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

24 R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o alquenilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros;

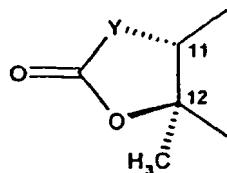
25 R⁴ es hidroxi, alqueniloxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido con heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros o alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆ o -O(CH₂)_eNR⁷R¹²;

26 R⁵ es hidroxi, o

ES 2 278 319 T3

R^4 y R^5 tomados junto con los átomos pertinentes forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:

5



10

en donde

Y es un radical bivalente seleccionado entre $-CH_2-$, $-CH(CN)-$, $-O-$, $-N(R^{13})-$ y $-CH(SR^{13})-$;

15

R^6 es hidrógeno o flúor;

20

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

cada uno de R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-C(=NR^{10})NR^{14}R^{15}$ o $-C(O)R^{14}$, o

25

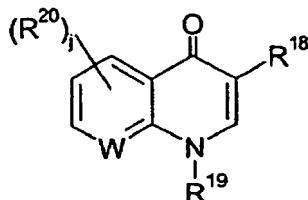
R^8 y R^9 juntos forman $=CH(CR^{14}R^{15})_f$ arilo, $=CH(CR^{14}R^{15})_f$ heterociclico, $=CR^{14}R^{15}$ o $=C(R^{14})C(O)OR^{14}$, en donde los grupos alquilo, arilo y heterociclico están opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos seleccionados independientemente a partir de R^{16} ;

30

R^{10} es $-OR^{17}$, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_g$ arilo, $-(CH_2)_g$ heterociclico o $-(CH_2)_hO(CH_2)_iOR^7$, en donde cada grupo R^{10} está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente a partir de R^{16} ;

R^{11} es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:

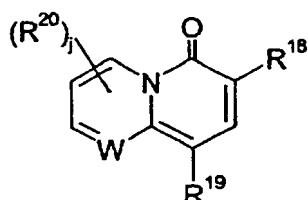
35



40

O

45



50

R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

55

R^{13} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo seleccionado entre fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{14} y R^{15} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

60

R^{16} es halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, $-OC(O)OR^{21}$, $-NR^{22}C(O)R^{23}$, $-C(O)NR^{25}R^{23}$, $-NR^{22}R^{23}$, hidroxi, alquilo C_{1-6} , $-S(O)_k$ alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-(CH_2)_m$ arilo o $-(CH_2)_m$ heteroarilo, en donde el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre $-NR^{14}R^{15}$, halógeno y $-OR^{14}$, y los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con hasta cinco grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{24}$, $-OC(O)OR^{24}$, $-NR^{25}C(O)R^{26}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{25}R^{26}$, hidroxi, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;

65

R^{17} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alquenilo C_{3-6} o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, en donde los grupos alquilo, cicloalquilo, alquenilo y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con hasta tres susti-

ES 2 278 319 T3

tuyentes seleccionados independientemente entre un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, -OR²⁷, -S(O)_nR²⁷, -NR²⁷R²⁸, -CONR²⁷R²⁸, halógeno y ciano;

5 R¹⁸ es hidrógeno, -C(O)OR²⁹, -C(O)NHR²⁹ o -C(O)CH₂NO₂;

R¹⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con hidroxi o alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ o sustituido opcionalmente con fenilo o bencilo;

10 R²⁰ es halógeno, alquilo C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) o -N(alquilo C₁₋₄)₂;

15 R²¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, -(CH₂)_parilo o -(CH₂)_pheteroarilo;

cada uno de R²² y R²³ es independientemente hidrógeno, -OR¹⁴, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_qarilo o -(CH₂)_qheterociclico;

20 R²⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, -(CH₂)_rarilo o -(CH₂)_rheteroarilo;

cada uno de R²⁵ y R²⁶ es independientemente hidrógeno, -OR¹⁴, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_sarilo o -(CH₂)_sheterociclico;

25 cada uno de R²⁷ y R²⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;

R²⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi C₁₋₄, -OC(O)alquilo C₁₋₆ y -OC(O)Oalquilo C₁₋₆;

30 R³⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo opcionalmente sustituido o bencilo opcionalmente sustituido, acetilo o benzoilo;

R³¹ es hidrógeno o R²⁰, o R³¹ y R¹⁹ se unen para formar el radical bivalente -O(CH₂)₂- o -(CH₂)_t-;

35 X es -U(CH₂)_v-;

30 U es un radical divalente seleccionado entre -N(R³⁰)-, -O-, -S(O)_z-, -N(R³⁰)C(O)-, -C(O)N(R³⁰)- y -N[C(O)R³⁰]-;

W es -C(R³¹)- o un átomo de nitrógeno;

35 d es un número entero de 1 a 5;

e es un número entero de 2 a 4;

40 cada uno de f, g, h, m, p, q, r y s es independientemente un número entero de 0 a 4;

i es un número entero de 1 a 6;

45 cada uno de j, k, n y z es independientemente un número entero de 0 a 2;

t es 2 ó 3;

v es un número entero de 2 a 8;

50 y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La expresión “farmacéuticamente aceptable”, como se usa en este documento, se refiere a un compuesto que es adecuado para su uso farmacéutico. Las sales y solvatos de los compuestos de la invención que son adecuados para uso en medicina son aquellos en los que el contráion o el disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales y solvatos que tienen contraíones o disolventes asociados que no son farmacéuticamente aceptables, están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para uso como productos intermedios en la preparación de otros compuestos de la invención y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

La expresión “derivado farmacéuticamente aceptable”, como se usa en este documento, se refiere a cualquier sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, éster, de un compuesto de la invención, que después de la administración al receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la invención, o un metabolito activo o resto del mismo. Dichos derivados pueden ser reconocidos por los especialistas en la técnica, sin experimentación excesiva. Sin embargo, se hace referencia a la enseñanza de Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5^a Edición, Vol 1: Principles and Practice, que se incorpora en este documento como referencia, para aumentar las enseñanzas de dichos derivados. Los derivados farmacéuticamente aceptables preferidos son sales, solvatos, ésteres, carbamatos y ésteres fosfato. Los derivados farmacéuticamente aceptables particularmente preferidos son sales, solvatos y ésteres. Los derivados farmacéuticamente aceptables más preferidos son sales y ésteres, en particular sales.

Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y/o se pueden administrar como la misma. Para una revisión sobre sales adecuadas véase, Berge y col., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19.

5 Típicamente, una sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse fácilmente usando un ácido o base deseada cuando sea apropiado. La sal puede precipitar en el seno de la solución y recogerse por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente. Por ejemplo, puede añadirse una solución acuosa de un ácido tal como ácido clorhídrico a una suspensión acuosa de un compuesto de fórmula (I) y la mezcla resultante puede evaporarse a sequedad (liofilizarse) para obtener la sal de adición de ácidos en forma de un sólido. Como alternativa, puede disolverse un
10 compuesto de fórmula (I) en un disolvente adecuado, por ejemplo, un alcohol tal como isopropanol, y puede añadirse el ácido en el mismo disolvente o en otro disolvente adecuado. Después, la sal de adición de ácidos resultante puede precipitar directamente, o mediante la adición de un disolvente menos polar, tal como éter diisopropílico o hexano, y aislarse por filtración.

15 Las sales de adición adecuadas se forman a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos que forman sales no tóxicas y son ejemplos hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, hidrogenofosfato, acetato, trifluoroacetato, maleato, malato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, formiato, gluconato, succinato, piruvato, oxalato, oxaloacetato, trifluoroacetato, sacarato, benzoato, alquil o arilsulfonatos (por ejemplo, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato o p-toluenosulfonato) e isetionato. Ejemplos representativos incluyen el trifluoroacetato y las
20 sales de formiato, por ejemplo, las sales de bis o tris trifluoroacetato y las sales de mono o diformiato, en particular, la sal de tris trifluoroacetato y la sal de diformiato. Un ejemplo representativo adicional de una sal de formiato es la sal de tris formiato.

25 Las sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como las de calcio y magnesio y sales con bases orgánicas, que incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina y N-metil-D-glucamina.

30 Los compuestos de la invención pueden tener un centro básico y un centro ácido y por lo tanto pueden estar en forma de iones híbridos.

35 Los especialistas en la técnica de la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o en los cuales precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Los solvatos del compuesto de la invención están dentro del alcance de la invención. Las sales del compuesto de fórmula (I) pueden formar solvatos (por ejemplo, hidratos) y la invención también incluye todos estos solvatos.

40 El término "profármaco", como se usa en este documento, se refiere a un compuesto que se convierte dentro del organismo, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre, en su forma activa que tiene efectos médicos. Los profármacos farmacéuticamente aceptables se describen en T. Higuchi y V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14
45 del A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, compilador, "Bioreversible Carriers in Drug Design", American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, y en D. Fleisher, S. Ramon y H. Barbra "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115-130, cada uno de ellos incorporado en este documento como referencia.

45 Los profármacos son cualquier vehículo unido covalentemente que libera un compuesto de la estructura (I) *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un paciente. Los profármacos generalmente se preparan modificando grupos funcionales de tal manera que se escinda la modificación, por una manipulación rutinaria o *in vivo*, produciendo el compuesto parental. Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos de esta invención en los que los grupos hidroxi, amina o sulfidrilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un paciente, se escinde para formar los grupos hidroxi, amina o sulfidrilo. Por tanto, los ejemplos representativos de profármacos incluyen (pero no se limitan a éstos) derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol, sulfidrilo y amina de los compuestos de estructura (I). Además, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH), pueden emplearse ésteres, tales como ésteres metílicos, ésteres etílicos y similares. Los ésteres pueden ser activos por sí mismos y/o pueden hidrolizarse bajo condiciones *in vivo* en el cuerpo humano. Los grupos éster hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables, adecuados incluyen aquellos que se degradan con facilidad en el cuerpo humano para dejar el ácido de origen o su sal.

60 Las referencias en lo sucesivo a un compuesto de acuerdo con la invención incluyen los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

65 Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de estructura (I) tienen más de un átomo de carbono asimétrico. En la fórmula general (I) que se muestra, el enlace con forma de cuña sólida indica que el enlace está por encima del plano del papel. El enlace discontinuo indica que el enlace está por debajo del plano del papel.

66 Se apreciará que los sustituyentes en el macrólido también pueden tener uno o más átomos de carbono asimétrico. De esta manera, los compuestos de estructura (I) pueden estar en forma de enantiómeros o diastereómeros individuales. Todas estas formas isoméricas se incluyen dentro de la presente invención, incluyendo sus mezclas.

ES 2 278 319 T3

Cuando un compuesto de la invención contiene un grupo alquenilo, también puede existir isomería cis (Z) y trans (E). La presente invención incluye los estereoisómeros individuales del compuesto de la invención y, cuando sea apropiado, las formas tautoméricas individuales de los mismos, junto con mezclas de los mismos.

5 La separación de los diaestereoisómeros o los isómeros cis y trans puede realizarse por técnicas convencionales, por ejemplo, por cristalización fraccionada, cromatografía o H.P.L.C. También puede prepararse una mezcla estereoisomérica del agente a partir de un producto intermedio ópticamente puro correspondiente o por resolución, tal como H.P.L.C., de la mezcla correspondiente usando un soporte quiral adecuado o por cristalización fraccionada de las sales diastereoisoméricas formadas por reacción de la mezcla correspondiente con un ácido o base ópticamente activo adecuado, cuando sea apropiado.

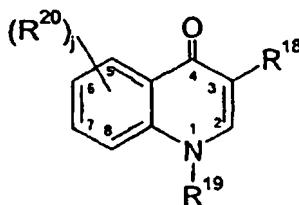
10 Los compuestos de estructura (I) pueden estar en forma cristalina o amorfa. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de estructura (I) pueden existir como polimorfos, que se incluyen en la presente invención.

15 En general, los compuestos en los que R² representa un grupo protector de hidroxilo, son productos intermedios para la preparación de otros compuestos de fórmula (I).

20 Cuando el grupo OR² es un grupo hidroxilo protegido, éste es convenientemente un éter o un grupo aciloxi. Los ejemplos de grupos éter particularmente adecuados incluyen aquellos en los que R² es un trialquilsililo (es decir, trimetilsililo). Cuando el grupo OR² representa un grupo aciloxi, entonces los ejemplos de grupos R² adecuados incluyen acetilo o benzoilo.

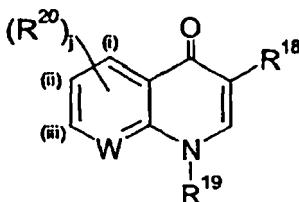
25 R⁶ es hidrógeno o flúor. Sin embargo, se apreciará que cuando A es -C(O)NH- o -CH₂-N(R⁷)-, R⁶ es hidrógeno.

30 Cuando R¹¹ es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



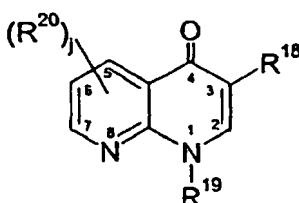
40 dicho grupo heterocíclico se une en la posición 5, 6, 7 u 8 al grupo X como se ha definido anteriormente. En una realización, el grupo heterocíclico se une en la posición 6 ó 7. En otra realización, el grupo heterocíclico se une en la posición 5 u 8. Cuando está presente, el grupo o grupos R²⁰ pueden unirse en cualquier posición del anillo. En una realización, un grupo R²⁰ se une en la posición 6.

45 Cuando R¹¹ es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



55 en la que W es -C(R³¹)-, en donde R³¹ es R²⁰ o R³¹ y R¹⁹ se unen para formar el radical bivalente -O(CH₂)₂- o -(CH₂)_t-, dicho grupo heterocíclico se une en la posición (i), (ii) o (iii) al grupo X como se ha definido anteriormente. En una realización, el grupo heterocíclico se une en la posición (i). En otra realización, el grupo heterocíclico se une en la posición (ii) o (iii).

60 Cuando R¹¹ es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:

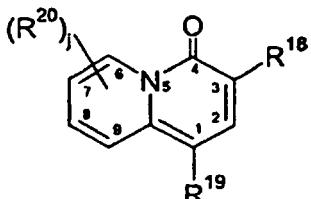


dicho grupo heterocíclico se une en la posición 5, 6 ó 7 al grupo X como se ha definido anteriormente. En una realización, el grupo heterocíclico se une en la posición 6 ó 7. En otra realización, el grupo heterocíclico se une en la posición 5.

5 Cuando R¹¹ es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:

10

15



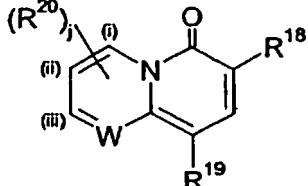
20

Cuando R¹¹ es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:

25

30

35

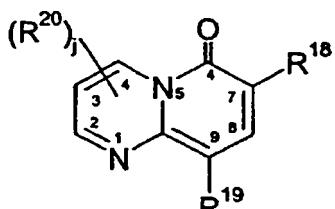


en la que W es -C(R³¹)-, en donde R³¹ es R²⁰ o R³¹ y R¹⁹ se unen para formar el radical bivalente -O(CH₂)₂- o -(CH₂)₁-, dicho grupo heterocíclico se une en la posición (i), (ii) o (iii) al grupo X como se ha definido anteriormente. En una realización, el grupo heterocíclico se une en la posición (i). En otra realización, el grupo heterocíclico se une en la posición (ii) o (iii).

35

40

45



dicho grupo heterocíclico se une en la posición 2, 3 ó 4 al grupo X como se ha definido anteriormente. En una realización, el grupo heterocíclico se une en la posición 2 ó 3. En otra realización, el grupo heterocíclico se une en la posición 4.

50

55

El término “alquilo”, como se usa en este documento, como un grupo o como parte de un grupo, se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₁₀ se refiere a un alquilo lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como máximo 10 átomos de carbono. Los ejemplos de “alquilo”, como se usa en este documento, incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, isobutilo, isopropilo, t-butilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo. Se prefiere un grupo alquilo C₁₋₄, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o t-butilo.

El término grupo “cicloalquilo C₃₋₇”, como se usa en este documento, se refiere a un anillo hidrocarbonado monocíclico no aromático de 3 a 7 átomos de carbono tal como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

El término “alcoxi”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alcoxi C₁₋₆ se refiere a un alcoxi lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como máximo 6 átomos de carbono. Ejemplos de “alcoxi”, tal y como se utiliza en esta memoria, incluyen, sin estar limitados a los mismos, metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi, 2-metilprop-1-oxi, 2-metilprop-2-oxi, pentoxi y hexiloxi. Se prefiere un grupo alcoxi C₁₋₄, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi o 2-metilprop-2-oxi.

El término “alquenilo”, como se usa en este documento, como un grupo o como una parte de un grupo, se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene el número indicado de átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace. Por ejemplo, el término “alquenilo C₂₋₆” se refiere a un alquenilo lineal o ramificado que contiene al menos 2 y como máximo 6, átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace. De forma similar, el término “alquenilo C₃₋₆” se refiere a un alquenilo lineal o ramificado que contiene al menos 3, y como mucho 6 átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace. Los ejemplos de “alquenilo”, como se usa en este documento incluyen, pero sin limitación, etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, 3-hexenilo y 1,1-dimetilbut-2-enilo. Se apreciará que en grupos de la forma -O-alquenilo C₂₋₆, preferiblemente, el doble enlace no está adyacente al oxígeno.

10 El término “alquinilo”, como se usa en este documento, como un grupo o como una parte de un grupo, se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene el número indicado de átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace. Por ejemplo, el término “alquinilo C₃₋₆” se refiere a un alquinilo lineal o ramificado que contiene al menos 3, y como máximo 6 átomos de carbono que contienen al menos un triple enlace. Los ejemplos de “alquinilo”, como se usa en este documento, incluyen, pero sin limitación, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo y 3-metil-1-butinilo.

15 El término “arilo”, como se usa en este documento, se refiere a un resto carbocíclico aromático tal como fenilo, bifenilo o naftilo.

20 El término “heteroarilo”, como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un heterociclo aromático de 5 a 10 miembros, que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono que incluye los sistemas de anillos mono y bicíclicos. Los ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, 1,3-benzodioxazolilo, indolilo, benzotiazolilo, furilpiridina, oxazolopiridilo y benzotiofenilo.

25 30 La expresión “heteroarilo de 5 ó 6 miembros”, como se usa en este documento, como un grupo o como una parte de un grupo, se refiere a un heterociclo aromático, monocíclico, de 5 ó 6 miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo y triazinilo.

35 35 La expresión “heteroarilo bicíclico, condensado, de 9 a 10 miembros”, como se usa en este documento, como un grupo o como una parte de un grupo, se refiere a quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, 1,3-benzodioxazolilo, indolilo, benzotiazolilo, furilpiridina, oxazolopiridilo o benzotiofenilo.

40 45 El término “heterociclico”, como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un anillo hidrocarbonado monocíclico o bicíclico, saturado, insaturado o no aromático, de tres a diez miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Preferiblemente, el anillo heterociclico tiene cinco o seis átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos heterociclico incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolino, tetrahidropiranilo y tiomorfólico.

50 55 La expresión “grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros”, como se usa en este documento, como un grupo o como parte de un grupo, se refiere a un anillo hidrocarbonado, saturado, monocíclico, de 5 ó 6 miembros, que contiene al menos un heteroátomo, seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de tales grupos heterociclico incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolino, tetrahidropiranilo y tiomorfólico.

El término “halógeno” se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

60 65 Las expresiones “fenilo sustituido opcionalmente”, “fenilo o bencilo sustituido opcionalmente”, “heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente”, “heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros sustituido opcionalmente” o “grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente” tal y como se emplean en esta memoria, se refieren a un grupo que está sustituido con 1 a 3 grupos, seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxi, nitro, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₁₋₄, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros.

70 En una realización, A es -C(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -N(R⁷)-CH₂-, -CH₂-N(R⁷)- o -CH(NR⁸R⁹)-. En otra realización, A es -C(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -CH₂-N(R⁷)-, -CH(NR⁸R⁹)- o -C(=NR¹⁰)-. En otra realización, A es -C(O)-, -NHC(O)-, -N(R⁷)-CH₂-, -CH₂-N(R⁷)-, -CH(NR⁸R⁹)- o -C(=NR¹⁰)-. En otra realización, A es -C(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -CH₂-N(R⁷)- o -CH(NR⁸R⁹)-. En otra realización, A es -C(O)-, -N(R⁷)-CH₂- o -C(=NR¹⁰)-. Los ejemplos representativos de A incluyen -C(O)- y -N(R⁷)-CH₂-. Un ejemplo representativo adicional de A es -C(=NR¹⁰)-. En particular, A es -C(O)-.

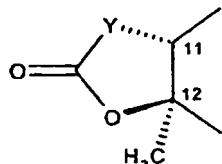
ES 2 278 319 T3

Un ejemplo representativo de R² es hidrógeno.

Los ejemplos representativos de R³ incluyen hidrógeno y alquilo C₁₋₄, por ejemplo, hidrógeno y metilo. En particular, R³ es metilo.

En una realización, R⁴ y R⁵ son hidroxi, R⁴ es alcoxi C₁₋₄ tal como metoxi y R⁵ es hidroxi o R⁴ y R⁵ tomados junto con los átomos pertinentes forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:

10

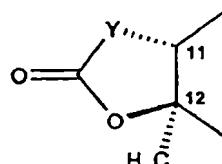


15

en donde Y es un radical bivalente seleccionado entre -CH₂- , -CH(CN)-, -O-, -N(R¹³)- y -CH(SR¹³)-. En otra realización, R⁴ y R⁵ son hidroxi. En otra realización, R⁴ es alcoxi C₁₋₄ tal como metoxi y R⁵ es hidroxi. Como alternativa, R⁴ y R⁵ tomados junto con los átomos pertinentes forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:

20

25



30 en la que Y es un radical bivalente seleccionado entre -O- y -N(R¹³)-.

Un ejemplo representativo de R⁶ es hidrógeno.

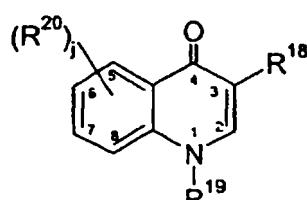
35 Un ejemplo representativo de R⁷ es alquilo C₁₋₆, por ejemplo, alquilo C₁₋₄, en particular metilo.

Un ejemplo representativo de R¹⁰ es -OR¹⁷.

En una realización, R¹¹ incluye grupos heterocíclicos que tienen la siguiente estructura:

40

45

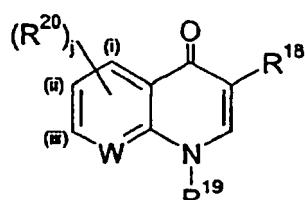


50

en donde el grupo heterocíclico se une en la posición 6 ó 7 al grupo X como se ha definido anteriormente, y grupos heterocíclicos que tienen la siguiente estructura:

55

60



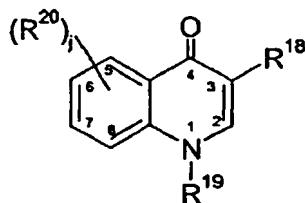
65

en donde W es -C(R³¹)-, en donde R³¹ y R¹⁹ están unidos para formar el radical bivalente-O(CH₂)₂- o -(CH₂)_t-, en particular -(CH₂)_t- , y dicho grupo heterocíclico se une en la posición (i), (ii) o (iii), en particular la posición (ii), al grupo X tal y como se ha definido anteriormente.

Ejemplos representativos de R¹¹ incluyen grupos heterocíclicos que tienen la siguiente estructura:

5

10

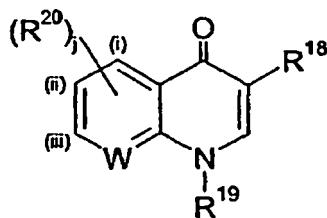


en donde el grupo heterocíclico está unido en la posición 6 o 7 al grupo X, tal y como se ha definido anteriormente.

15 Otros ejemplos representativos adicionales de R¹¹ incluyen grupos heterocíclicos que tienen la siguiente estructura:

20

25



en donde W es -C(R³¹)-, en donde R³¹ y R¹⁹ están unidos para formar el radical bivalente-O(CH₂)₂- o -(CH₂)₁₋₇, en particular -(CH₂)₁₋₇, y dicho grupo heterocíclico se une en la posición (i), (ii) o (iii), en particular la posición (ii), al grupo X tal y como se ha definido anteriormente.

30 En una realización, R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo seleccionado entre fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo bicíclico, condensado, de 9 a 10 miembros, opcionalmente sustituido. En otra realización, R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄. Un ejemplo representativo de R¹³ es hidrógeno. Otro ejemplo representativo de R¹³ es metilo.

35 Los ejemplos representativos de R¹⁷ incluyen hidrógeno y alquilo C₁₋₆, por ejemplo, alquilo C₁₋₄, en particular metilo, sustituido opcionalmente con -OR²⁷.

40 En una realización, R¹⁸ es hidrógeno, -C(O)OR²⁹, -C(O)NHR²⁹ o -C(O)CH₂NO₂. En otra realización, R¹⁸ es -C(O)OR²⁹, -C(O)NHR²⁹ o -C(O)CH₂NO₂. En otra realización, R¹⁸ es -C(O)OR²⁹. En una realización adicional, R¹⁸ es -C(O)OR²⁹, en donde R²⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₄, -OC(O)alquilo C₁₋₆, -C(O)NR³²R³³ y -NR³²R³³, -(CH₂)_wcicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₃₋₆ o alquinilo C₃₋₆. Un ejemplo representativo de R¹⁸ es -C(O)OR²⁹, en donde R²⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, por ejemplo, hidrógeno o metilo. Otros ejemplos representativos de R¹⁸ incluyen -C(O)OR²⁹, en donde R²⁹ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆, por ejemplo, alquilo C₁₋₄ tal como metilo, etilo, isopropilo, isobutilo o n-butilo, sustituido opcionalmente con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₄ tal como metoxi, -OC(O)alquilo C₁₋₆ tal como -OC(O)t-butilo, -C(O)NR³²R³³ y -NR³²R³³; -(CH₂)_wcicloalquilo C₃₋₇, por ejemplo, -(CH₂)_wcicloalquilo C₃₋₆ tal como -(CH₂)_wciclopropilo; alquenilo C₃₋₆, por ejemplo, alquenilo C₃₋₄ tal como 2-propenilo o 3-butenilo; o alquinilo C₃₋₆, por ejemplo, alquinilo C₃₋₄ tal como 2-butinilo. En particular, R²⁹ es hidrógeno.

45 En una realización, R¹⁹ es alquilo C₁₋₄, por ejemplo, metilo o etilo, sustituido opcionalmente con alcoxi C₁₋₄, por ejemplo, metoxi, o R¹⁹ es cicloalquilo C₃₋₇, por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₆ tal como ciclopropilo. Un ejemplo representativo de R¹⁹ es alquilo C₁₋₄, en particular etilo.

55

50 Un ejemplo representativo de R²⁰ es halógeno, en particular flúor.

55 Un ejemplo representativo de R²⁷ es alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄.

60 En una realización, R²⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi C₁₋₄, -OC(O)alquilo C₁₋₆ y -OC(O)alquilo C₁₋₆. En otra realización, R²⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi C₁₋₄, -OC(O)alquilo C₁₋₆, -OC(O)alquilo C₁₋₆, -C(O)NR³²R³³ y -NR³²R³³, -(CH₂)_wcicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₃₋₆ o alquinilo C₃₋₆. En una realización adicional, R²⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₄, -OC(O)alquilo C₁₋₆, -C(O)NR³²R³³ y -NR³²R³³, -(CH₂)_wcicloalquilo C₃₋₇; alquenilo C₃₋₆; o alquinilo C₃₋₆. Ejemplos representativos de R²⁹ incluyen hidrógeno; alquilo C₁₋₆, por ejemplo, alquilo C₁₋₄ tal como metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo o n-butilo, sustituido

ES 2 278 319 T3

opcionalmente con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₄ tal como metoxi, -OC(O) alquilo C₁₋₆ tal como -OC(O)t-butilo, -C(O)NR³²R³³ y -NR³²R³³; -(CH₂)_wcicloalquilo C₃₋₇, por ejemplo, -(CH₂)_wcicloalquilo C₃₋₆ tal como -(CH₂)_wciclopropilo; alquenilo C₃₋₆, por ejemplo, alquenilo C₃₋₄ tal como 2-propenilo o 3-butienilo; y alquinilo C₃₋₆, por ejemplo, alquinilo C₃₋₄ tal como 2-butinilo. En particular, R²⁹ es hidrógeno.

5 En una realización, R³⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄. Un ejemplo representativo de R³⁰ es hidrógeno.

En una realización, R³¹ es hidrógeno o R¹⁹ se unen para formar el radical bivalente -(CH₂)_t-. Un ejemplo representativo de R³¹ es hidrógeno.

10 En una realización, R³² y R³³ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con -C(O)Oalquilo C₁₋₆, o

15 R³² y R³³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre.

En otra realización, R³² y R³³ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, por ejemplo, alquilo C₁₋₄ tal como metilo, sustituido opcionalmente con -C(O)Oalquilo C₁₋₆, por ejemplo, -C(O)Oalquilo C₁₋₄ tal como -C(O)Oetilo.

20 En otra realización, R³² y R³³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno adicional.

En una realización, X es -U(CH₂)_v- en donde U es un radical divalente seleccionado entre -N(R³⁰)-, -O- y -S(O)_z-.

25 En una realización adicional, X es -U(CH₂)_v- en donde U es un radical divalente seleccionado entre -N(R³⁰)- y -O-. Un ejemplo representativo de X es -U(CH₂)_v-, en donde U es el radical bivalente -N(R³⁰)-. Un ejemplo representativo adicional de X es -U(CH₂)_v-, en donde U es el radical divalente -O-.

Un ejemplo representativo de W es -C(R³¹)-.

30 Ejemplos representativos de Y incluyen -O- y -N(R¹³)-.

En una realización, d es un número entero desde 2 hasta 5. Un ejemplo representativo de d es 1 a 3, por ejemplo, 2. Un ejemplo representativo adicional de d es 5.

35 Un ejemplo representativo de w es 1.

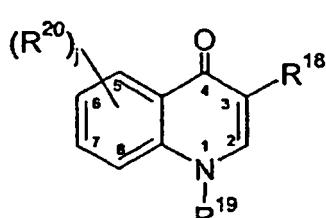
Ejemplos representativos de t son 2 y 3. En particular, t es 3.

40 En una realización, v es un número entero de 2 a 8. Un ejemplo representativo de v es de 2 a 4, por ejemplo, 3.

Los ejemplos representativos de j incluyen 0 y 1. En particular, j es 0.

45 Debe apreciarse que la presente invención incluye todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos descritos anteriormente en este documento. También debe entenderse que la presente invención incluye compuestos de fórmula (I) en la que un grupo o un parámetro particular, por ejemplo, R⁷, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R³², R³³, k, m, n, p, q, r y s pueden aparecer más de una vez. En dichos compuestos, deberá apreciarse que cada grupo o parámetro se selecciona independientemente entre los valores indicados.

50 En una realización, cuando A es -C(O)-, d es 2, X es -NH(CH₂)₃- y R¹¹ es un grupo heterocíclico con la siguiente fórmula:

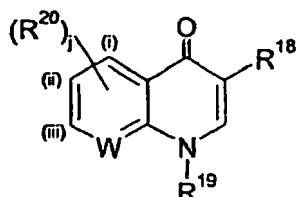


65 en donde el grupo heterocíclico está unido en la posición 6 o 7 con el grupo X, j es 0, R¹⁸ es carboxi y R¹⁹ es etilo.

En una realización, cuando A es -C(O)-, d es 2, X es -NH(CH₂)₃- y R¹¹ es un grupo heterocíclico con la siguiente fórmula:

5

10



en donde W es -C(R³¹)- cuando R³¹ y R¹⁹ están unidos para formar el radical bivalente -(CH₂)_l-; dicho grupo heterocíclico está unido en la posición (ii) o (iii) con el grupo X, j es 0 y R¹⁸ es carboxi.

Los compuestos particularmente preferidos de la invención son:

4"-O-[3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-ethyl-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]-6-O-metileritromicina A;

11,12-carbonato de 4"-O-[3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-ethyl-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]azitromicina;

11,12-carbamato de 4"-O-[3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-ethyl-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A;

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros compuestos particularmente preferidos de la invención son:

4"-O-[3-[4-(2-carboxi-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]-1-oxo-9-quinolinil)propilamino]propionil]-6-O-metil eritromicina A;

4"-O-[3-[4-(3-carboxi-1-ethyl-1,4-dihidro-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]-(9E)-O-([2-(metiloxi)ethyl]oxi)metanoximino eritromicina A;

4"-O-[3-[4-(3-carboxi-1-ethyl-1,4-dihidro-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]-(9E)-O-hidroximino eritromicina A;

4"-O-[3-[4-(2-carboxi-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]-1-oxo-9-quinolinil)propilamino]propionil]-(9E)-O-hidroximino eritromicina A;

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45

Compuestos adicionales de la invención particularmente preferidos son:

4"-O-[6-[3-(3-carboxi-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-hexanoil]-azitromicina;

4"-O-[6-[3-(3-carboxi-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-hexanoil]-claritromicina;

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la invención también muestran un amplio espectro de actividad antimicrobiana, en particular actividad antibacteriana, frente a una gran diversidad de microorganismos patógenos clínicos. Usando un ensayo convencional de dilución de caldo en serie de microtitulación, se ha descubierto que los compuestos de la invención muestran niveles útiles de actividad frente a una gran diversidad de microorganismos patógenos. En particular, los compuestos de la invención pueden ser activos frente a cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Enterococcus faecalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella pneumophila*. Los compuestos de la invención también pueden ser activos contra cepas resistentes, por ejemplo, cepas resistentes a la eritromicina. En particular, los compuestos de la invención pueden ser activos frente a cepas resistentes a eritromicina de *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*.

65

Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar una diversidad de enfermedades provocadas por microorganismos patógenos, en particular bacterias, en seres humanos y animales. Se apreciará que la referencia al tratamiento incluye el tratamiento agudo o la profilaxis, así como el alivio de síntomas establecidos.

De esta manera, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la terapia o la profilaxis de infecciones microbianas sistémicas o tópicas en un ser humano o un animal.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o la profilaxis de infecciones microbianas sistémicas o tópicas en el cuerpo de un ser humano o de un animal.

De acuerdo con otro aspecto adicional de la invención se proporciona un método de tratamiento del cuerpo de un ser humano o de un animal no humano para combatir infecciones microbianas, que comprende administrar a un cuerpo que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

Aunque es posible que para uso en terapia, un compuesto de la invención pueda administrarse como agente químico de partida, es preferible presentar el ingrediente activo como una formulación farmacéutica, por ejemplo, cuando el agente está mezclado con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéutico adecuado seleccionado en función de la vía de administración deseada y la práctica farmacéutica convencional.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona una composición o una formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable. El excipiente, diluyente y/o vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para su destinatario.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, al menos un compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia, y en particular, en el tratamiento de seres humanos o en animales que padecen una afección que puede mejorarse mediante un compuesto antimicrobiano.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención y un excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable (incluyendo combinaciones de los mismos).

Además, en la presente invención se proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica, comprendiendo dicho proceso mezclar al menos un compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración por cualquier vía conveniente para uso en medicina humana o veterinaria y, por lo tanto, la invención incluye dentro de su alcance, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención adaptado para uso en medicina humana o veterinaria. Estas composiciones pueden presentarse para uso de manera convencional con la ayuda de uno o más excipientes, diluyentes y/o vehículos adecuados. Los excipientes, diluyentes y vehículos aceptables para uso terapéutico se conocen bien en la técnica farmacéutica y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985). La elección del excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéutico puede realizarse en función de la vía de administración deseada y de la práctica farmacéutica convencional. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender como - o además de - excipiente, diluyente y/o vehículo, cualquier aglutinante, lubricante, agente de suspensión, agente de recubrimiento y agente solubilizante adecuado.

En la composición farmacéutica pueden proporcionarse agentes conservantes, estabilizantes, colorantes e incluso aromatizantes. Los ejemplos de conservantes incluyen benzoato sódico, ácido sórbico y ésteres de ácido p-hidroxibenzoico. También pueden usarse antioxidantes y agentes de suspensión.

Para algunas realizaciones, los agentes de la presente invención también pueden usarse junto con una ciclodextrina. Se sabe que las ciclodextrinas forman complejos de inclusión y complejos de otro tipo con moléculas de fármaco. La formación de un complejo de fármaco-ciclodextrina puede modificar la solubilidad, la velocidad de disolución, la biodisponibilidad y/o la propiedad de estabilidad de una molécula de fármaco. Los complejos de fármaco-ciclodextrina generalmente son útiles para la mayoría de las formas de dosificación y las vías de administración. Como alternativa a la formación directa de complejos con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, por ejemplo, como vehículo, diluyente o solubilizante. Las ciclodextrinas alfa, beta y gamma son las usadas más comúnmente y se describen ejemplos adecuados en los documentos WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Los compuestos de la invención pueden triturarse usando procedimientos de trituración conocidos, tales como trituración en húmedo para obtener un tamaño de partículas apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (en forma de nanopartículas) de los compuestos

de la invención pueden prepararse por procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, véase la Solicitud de Patente Internacional N° WO 02/00196 (SmithKline Beecham).

Las vías de administración (liberación) incluyen, pero sin limitación, una o más de las siguientes: la vía oral

- 5 (por ejemplo, como un comprimido, una cápsula o como una solución que puede ingerirse), tópica, mucosa (por ejemplo, como una pulverización nasal o un aerosol para inhalación), nasal, parenteral (por ejemplo, por medio de una formulación inyectable), gastrointestinal, intraespinal, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, intrauterina, intraocular, intradérmica, intracranial, intratraqueal, intravaginal, intracerebroventricular, intracerebral, subcutánea, oftálmica (incluyendo intravítreo o intracameral), transdérmica, rectal, bucal, epidural y sublingual.

10 Puede haber diferentes requisitos de composición/formulación, dependiendo de los diferentes sistemas de liberación. A modo de ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención puede formularse para liberarse usando una mini-bomba o por una vía mucosa, por ejemplo, como una pulverización nasal o aerosol para inhalación o una solución que pueda ingerirse, o por vía parenteral en la que la composición se formula por una forma inyectable para la administración, por ejemplo, por una vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Como alternativa, la formulación puede diseñarse para administrarse por las dos vías.

15 20 Cuando el agente se va a administrar a través de la mucosa a través de la mucosa gastrointestinal, debe poder permanecer estable durante el tránsito a través del tracto gastrointestinal; por ejemplo, debe ser resistente a la degradación proteolítica, estable a pH ácido y resistente a los efectos detergentes de la bilis.

25 Cuando sea apropiado, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por inhalación, en forma de un supositorio o supositorio vaginal, tópicamente en forma de una loción, solución, crema, pomada o polvo fino, mediante el uso de un parche cutáneo, por vía oral en forma de comprimidos que contienen excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos, solos o mezclados con excipientes, o en forma de elixires, soluciones o suspensiones que contienen agentes aromatizantes o colorantes, o pueden inyectarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Para la administración parenteral, las composiciones pueden usarse de la mejor manera en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o monosacáridos para hacer que la solución sea isotónica con la sangre. Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden administrarse en forma de comprimidos o grageas que pueden formularse de manera convencional.

30 35 Debe entenderse que no todos los compuestos necesitan administrarse por la misma vía. De igual forma, si la composición comprende más de un componente activo, esos componentes pueden administrarse por diferentes vías.

40 45 Las composiciones de la invención incluyen las que están en una forma especialmente formulada para uso parenteral, oral, bucal, rectal, tópico, implante, oftálmico, nasal o genitourinario. Para algunas aplicaciones, los agentes de la presente invención se liberan por vía sistémica (tal como por vía oral, bucal, sublingual), más preferiblemente por vía oral. De hecho, el agente está preferiblemente en una forma que es adecuada para la liberación por vía oral.

50 55 Si el compuesto de la presente invención se administra por vía parenteral, los ejemplos de dicha administración incluyen uno o más de los siguientes: administrar el agente por vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracranial, intramuscular o subcutánea; y/o usando técnicas de infusión.

60 65 Para la administración parenteral, el compuesto se usa de la mejor manera en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa para hacer que la solución sea isotónica con la sangre. Si es necesario, las soluciones acuosas deben tamponarse de manera adecuada (preferiblemente a un pH de 3 a 9). La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles, se realiza fácilmente por técnicas farmacéuticas convencionales, bien conocidas por los especialistas en la técnica.

70 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse para uso en medicina humana o veterinaria por inyección (por ejemplo, por infusión o inyección intravenosa en embolada o por vía intramuscular, subcutánea o intratecal) y pueden presentarse en formas de dosificación unitaria, en ampollas o en otros recipientes de dosis unitaria o en recipientes multidosis, si es necesario añadiendo un conservante. Las composiciones para inyección pueden estar en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones, en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes, solubilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo estéril para reconstituirse con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos, antes del uso.

75 80 Los compuestos de la invención pueden administrarse (por ejemplo, por vía oral o tópica) en forma de comprimidos, cápsulas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para la aplicaciones de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, pulsátil o controlada.

85 90 Los compuestos de la invención también pueden presentarse para uso humano o veterinario en una forma adecuada para administración oral o bucal, por ejemplo, en forma de soluciones, geles, jarabes, enjuagues bucales o suspensiones, o en forma de un polvo seco para reconstituirse con agua u otro vehículo adecuado antes del uso, opcionalmente con agentes aromatizantes y colorantes. También pueden usarse composiciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas, grageas, pastillas, píldoras, bolos, polvo, pastas, granulados, balas o preparaciones de premezcla. Las composi-

ciones sólidas y líquidas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Estas composiciones también pueden contener uno o más vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden estar en forma sólida o líquida.

5 Los comprimidos pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato sódico, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico y glicina, disgregantes tales como almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos, y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga.

10 Además, pueden incluirse agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

15 También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina. Los excipientes preferidos en este aspecto incluyen lactosa, almidón, celulosa, azúcar de leche o polietilenglicoles de elevado peso molecular. En el caso de las suspensiones acuosas y/o elixires, el agente puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o tintes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos.

20 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía oral en medicina veterinaria en forma de una bebida líquida tal como una solución, una suspensión o una dispersión del ingrediente activo junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 Los compuestos de la invención también pueden formularse, por ejemplo, como supositorios que contienen, por ejemplo, bases de suppositorio convencionales, para uso en medicina humana o veterinaria o como supositorios vaginales que contienen, por ejemplo, bases de supositorios vaginales convencionales.

30 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse para administración tópica, para uso en medicina humana y veterinaria, en forma de pomadas, cremas, geles, hidrogeles, lociones, soluciones, champús, polvos (incluyendo polvos para pulverización o polvos de espolvoreo), supositorios vaginales, tampones, pulverizaciones, baños, aerosoles, gotas (por ejemplo, gotas para el ojo, el oído o la nariz) o formulaciones epicutáneas.

35 Para la aplicación tópica en la piel, el agente de la presente invención puede formularse como una pomada adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto, por ejemplo, en una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsionante y agua.

40 Como alternativa, puede formularse como una loción o crema adecuada, suspendida o disuelta, por ejemplo, en una mezcla de uno o más de los siguientes: aceite mineral, monoestearato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de cetil ésteres, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

45 Los compuestos también pueden administrarse por vía dérmica o transdérmica, por ejemplo, mediante el uso de un parche cutáneo.

50 Para uso oftálmico, los compuestos pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril con el pH ajustado, isotónica o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril con el pH ajustado, isotónica, opcionalmente junto con un conservante tal como un cloruro de benzalconio. Como alternativa, pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

55 Como se ha indicado, el compuesto de la presente invención puede administrarse por vía intranasal o por inhalación y convenientemente se administra en forma de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización de aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador o nebulizador con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, díclorodifluorometano, triclorofluorometano, díclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134AT[™]) o 1,1,1,2,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. El recipiente presurizado, bomba, pulverizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo, usando una mezcla de etanol y el propulsor como disolvente, que puede contener además un lubricante, por ejemplo, trioleato de sorbitán.

60 Las cápsulas y los cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

65 Para la administración tópica por inhalación, los compuestos de acuerdo con la invención pueden suministrarse para uso en medicina humana o veterinaria por medio de un nebulizador.

Los compuestos de la invención también pueden utilizarse en combinación con otros agentes terapéuticos. Por lo tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de la invención, o su derivado farmacéuticamente aceptable, junto con otro agente terapéutico.

5 Cuando un compuesto de la invención, o su derivado farmacéuticamente aceptable, se utiliza en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra el mismo estado de enfermedad, la dosis de cada compuesto puede ser diferente de la empleada cuando el compuesto se utiliza por sí solo. Las dosis apropiadas serán apreciadas fácilmente por los expertos en la técnica. Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención necesaria para usar en un tratamiento variará dependiendo de la naturaleza de la afección que se está tratando y la edad y la afección del paciente y finalmente se dejará a discreción del médico o veterinario encargado del tratamiento. Los compuestos de la presente invención pueden usarse, por ejemplo, para la administración tópica con otros ingredientes activos tales como corticosteroides o antifúngicos cuando sea apropiado.

10 15 Las combinaciones mencionadas anteriormente pueden presentarse conveniente para uso en forma de una formulación farmacéutica, y de esta manera las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptable constituyen otro aspecto de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones se pueden administrar de forma secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas mediante cualquier vía conveniente.

20 25 Cuando la administración es secuencial, el compuesto de la invención o el segundo agente terapéutico puede administrarse en primer lugar. Cuando la administración es simultánea, la combinación se puede administrar en la misma o en diferentes composiciones farmacéuticas.

25 30 Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con los demás componentes de la formulación. Cuando se formulan por separado, se pueden proporcionar en cualquier formulación conveniente, adecuadamente de una manera que sea conocida en la técnica para tales compuestos.

30 35 Las composiciones pueden contener de 0,01 a 99% del material activo. Para la administración tópica, por ejemplo, la composición generalmente contendrá de 0,01 a 10%, más preferiblemente de 0,01 a 1% del material activo.

35 40 Típicamente, un médico determinará la dosificación real más adecuada para un sujeto individual. El nivel y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier individuo particular pueden variar y dependerán de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el momento de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad del estado particular y la terapia individual a la que se somete el paciente.

40 45 Para la administración oral y parenteral en seres humanos, el nivel de dosificación diario del agente puede ser en una sola dosis o en dosis divididas.

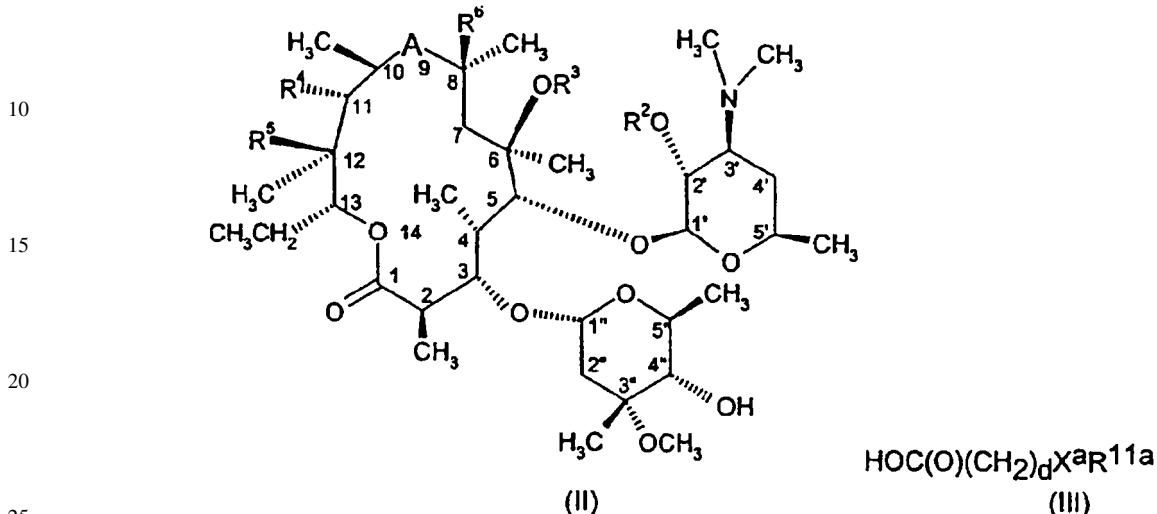
45 50 Para la administración sistémica, la dosis diaria empleada para el tratamiento de un humano adulto, estará en el intervalo desde 2-100 mg/kg de peso corporal, preferentemente de 5-60 mg/kg de peso corporal, que se puede administrar en 1 a 4 dosis diarias, por ejemplo, dependiendo de la vía de administración y del estado del paciente. Cuando la composición comprende unidades de dosificación, cada unidad preferiblemente contendrá de 200 mg a 1 g de ingrediente activo. La duración del tratamiento vendrá determinada por el índice de respuesta en lugar de por el número arbitrario de días.

50 55 Los compuestos de fórmula general (I) y las sales de los mismos pueden prepararse mediante los métodos generales que se muestran a continuación en este documento, constituyendo dichos métodos un aspecto adicional de la invención. En la siguiente descripción, los grupos R¹ a R³³, A, X, Y, U, W, d, e, f, g, h, i, j, k, m, n, p, q, r, s, t, v, w y z tienen el significado definido para los compuestos de fórmula (I), a no ser que se indique de otro modo.

55 60 65 El grupo X^aR^{11a} es XR¹¹ tal y como se ha definido para la fórmula (I) o un grupo convertible en XR¹¹. La conversión de un grupo X^aR^{11a} en un grupo XR¹¹ se consigue típicamente si es necesario un grupo protector durante las reacciones descritas a continuación. Una exposición extensa de las vías con las que se pueden proteger tales grupos y los métodos para escindir los derivados protegidos resultantes, se proporciona, por ejemplo, por T.W. Greene y P.G.M Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis 2^a ed., John Wiley & Son, Inc 1991 y por P.J. Kocienski en Protecting Groups, Georg Thieme Verlag 1994, que se incorporan en esta memoria como referencia. Los ejemplos de grupos protectores de amino adecuados, incluyen grupos protectores de tipo acilo (por ejemplo, formilo, trifluoroacetilo y acetilo), grupos protectores de tipo uretano aromático (por ejemplo, benciloxicarbonilo (Cbz) y Cbz sustituido, y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc)), grupos protectores de uretano alifático (por ejemplo, t-butiloxicarbonilo (Boc), isopropiloxicarbonilo y ciclohexiloxicarbonilo) y grupos protectores de tipo alquilo (por ejemplo, bencilo, tritilo y clorotritilo). Los ejemplos de grupos protectores de oxígeno adecuados pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilsililo, tales como trimetilsililo o terc-butildimetilsililo; éteres alquílicos tales como tetrahidropiranilo o terc-butilo; o ésteres tales como acetato. Los grupos hidroxi pueden protegerse, por ejemplo, por reacción de anhídrido acético, anhídrido benzoico o un cloruro de trialquilsililo en un disolvente aprótico. Son ejemplos de disolventes apróticos diclorometano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano y similares.

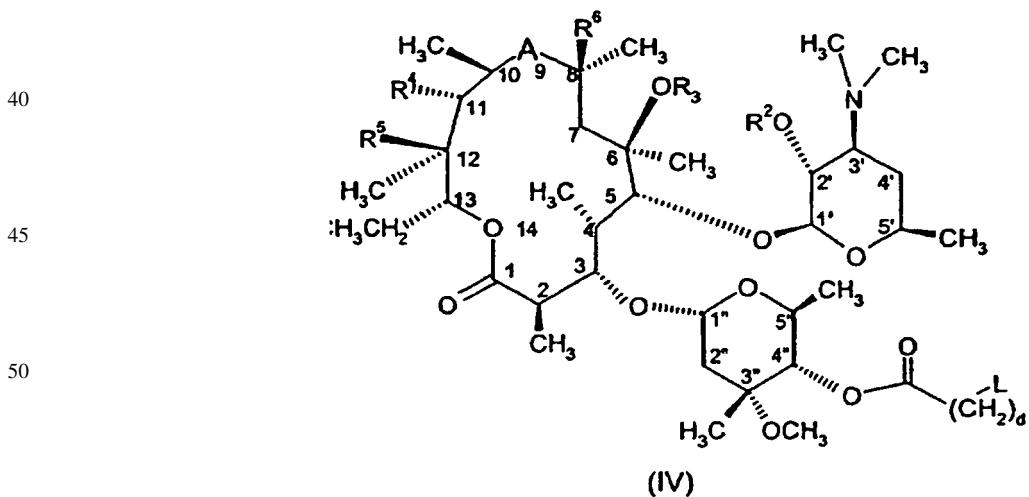
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por reacción de un compuesto hidroxi 4" de fórmula (II) en donde R^2 es un grupo protector de hidroxi con un derivado adecuado, activado y protegido del ácido carboxílico (III), seguido cuando es necesario por la eliminación posterior del grupo protector de hidroxilo R^2 y la conversión del grupo X^aR^{11a} en XR^{11} .

5



Los derivados activados adecuados del grupo carboxilo incluyen los haluros de acilo correspondientes, los anhídridos mezclados o un éster activado, tal como un tioéster. La reacción se realiza preferentemente en un disolvente aprótico adecuado, tal como un halohidrocarbono (p. ej., diclorometano) o N,N-dimetilformamida, opcionalmente en presencia de una base orgánica terciaria, tal como dimetilaminopiridina o trietilamina o en presencia de una base inorgánica (p. ej., hidróxido sódico) y a una temperatura dentro del intervalo de 0° a 120°C. Los compuestos de fórmula (II) y (III) también pueden reaccionar en presencia de una carbodiimida, tal como dicitrōhexilcarbodiimida (DCC).

En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) en donde U es un grupo seleccionado entre -N₃₅(R³⁰)- y -S-, se pueden preparar por reacción de los compuestos de fórmula (IV),

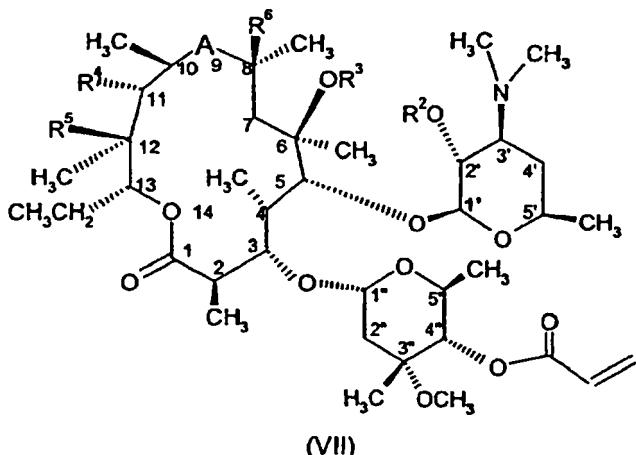


en donde d es un número entero desde 1 hasta 5 y L es un grupo saliente adecuado, con X^aR^{11a} (V), en donde U es un grupo seleccionado entre $-N(R^{30})-$ y $-S-$. La reacción se realiza preferiblemente en un disolvente tal como un halohidrocarburo (por ejemplo, diclorometano), un éter (por ejemplo, tetrahidrofurano o dimetoxietano), acetonitrilo o acetato de etilo y similares, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida o 1-metil-pirrolidona y en presencia de una base, seguido, si es necesario, de la retirada del grupo protector de hidroxilo R² y la conversión del grupo X^aR^{11a} en XR^{11} . Ejemplos de las bases que se pueden emplear incluyen las bases orgánicas, tales como diisopropiletilamina, trietilamina y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno y las bases inorgánicas tales como hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, hidróxido de tetraalquilamonio, hidruro sódico, hidruro potásico y similares. Los grupos salientes adecuados para esta reacción incluyen haluro (por ejemplo, cloruro, bromuro o yoduro) o un grupo sulfoniloxi (por ejemplo, tosiloxi o metanosulfoniloxi).

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II), en donde R² es un grupo protector hidroxilo, con un derivado activado adecuado del ácido carboxílico HOC(O)(CH₂)_dL (VI), en donde L es un grupo saliente adecuado, tal y como se ha definido anteriormente. Los derivados activados adecuados del grupo carboxilo son los definidos anteriormente para el ácido carboxílico (III). La reacción tiene lugar empleando 5 las condiciones descritas anteriormente para la reacción de un compuesto de fórmula (II) con ácido carboxílico (III).

En una realización preferida de la invención, los compuestos de fórmula (I), en donde d es 2 y U es un grupo 10 seleccionado entre -N(R³⁰)- y -S-, se pueden preparar por la reacción de Michael de un compuesto de fórmula (VII), en donde R² es opcionalmente un grupo protector de hidroxilo

10



30

con un compuesto de fórmula X^aR^{11a} (V). La reacción se realiza de forma adecuada en un disolvente tal como dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, 1-metil-pirrolidona, un halohidrocarbono (p. ej., diclorometano), un éter (p. ej., tetrahidrofurano o dimetoxietano), acetonitrilo o alcohol (p. ej., metanol o isopropanol) y similares, y en presencia de 35 una base, seguido, si se desea, de la eliminación del grupo protector de hidroxilo R² y la conversión del grupo X^aR^{11a} en XR¹¹.

Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en otros compuestos de fórmula (I). Por tanto, los compuestos 40 de fórmula (I), en donde U es -S(O)_z- y z es 1 o 2, se pueden preparar por oxidación del compuesto correspondiente de fórmula (I), en donde z es 0. La oxidación se realiza preferiblemente usando un perácido, por ejemplo, ácido

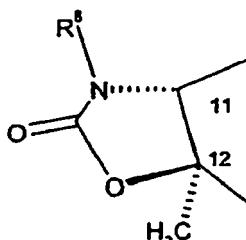
peroxibenzoico, seguido de tratamiento con una fosfina, tal como trifenilfosfina. La reacción se realiza adecuadamente en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno. Los compuestos de fórmula (I), en donde U es -N(R³⁰)- y R³⁰ es alquilo C₁₋₄ se pueden preparar a partir de compuestos en donde R³⁰ es hidrógeno, por alquilación reductora.

Los compuestos de fórmula (II) en la que A es -C(O)NH- o -NHC(O)-, R⁴ o R⁵ es hidroxi, R³ es hidrógeno y R⁶ es hidrógeno, son compuestos conocidos o pueden prepararse por métodos análogos a los conocidos en la técnica. 45 De esta manera, pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos EP 507595 y EP 503932.

Los compuestos de fórmula (II), en la que A es -C(O)NH- o -NHC(O)-, R⁴ o R⁵ es hidroxi y R³ es alquilo C₁₋₄ o 50 alquenilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con heteroarilo bicíclico, condensado, de 9 a 10 miembros y R⁶ es hidrógeno, son compuestos conocidos o pueden prepararse por métodos análogos a los conocidos en la técnica. De esta manera, pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos WO 9951616 y WO 0063223.

Los compuestos de fórmula (II), en la que A es -C(O)NH-, R⁴ y R⁵ tomados junto con los átomos pertinentes 55 forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:

60



65

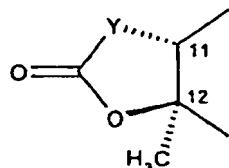
R^3 es alquilo C_{1-4} o alquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con heteroarilo bicíclico, condensado, de 9 a 10 miembros y R^6 es hidrógeno, son compuestos conocidos o pueden prepararse por métodos análogos a los conocidos en la técnica. De esta manera, pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento US 6262030.

5

Los compuestos de fórmula (II), en la que A es $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-N(R^7)-CH_2-$, $-CH_2-N(R^7)-$ o $-CH(NR^8R^9)-$, R^4 o R^5 son hidroxi o R^4 y R^5 tomados junto con los átomos pertinentes forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:

10

15



15

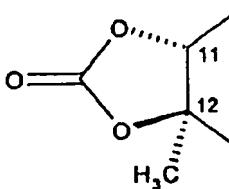
en la que Y es un radical bivalente seleccionado entre $-O-$ y $-N(R^{13})-$, y R^3 es alquilo C_{1-4} o alquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con heteroarilo bicíclico, condensado, de 9 a 10 miembros, son compuestos conocidos o pueden prepararse por métodos análogos a los conocidos en la técnica. De esta manera, pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos EP 307177, EP 248279, WO 0078773, WO 9742204.

20

25

Los compuestos de fórmula (II), en la que A es $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-N(CH_3)-CH_2-$ o $-CH_2-N(CH_3)-$, R^4 o R^5 son hidroxi o R^4 y R^5 tomados junto con los átomos pertinentes forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:

30



35

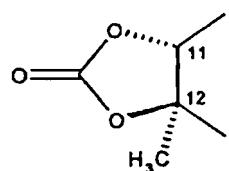
40

y R^6 es hidrógeno, son compuestos conocidos o pueden prepararse por métodos análogos a los conocidos en la técnica. De esta manera, pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento EP 508699 y en J. Chem. Res. Synop (1988, páginas 152-153), documento US 6262030.

45

50

Los compuestos de fórmula (II), en la que A es $-C(=NR^{10})-$, R^4 o R^5 es hidroxi o R^4 y R^5 tomados junto con los átomos pertinentes forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:



55

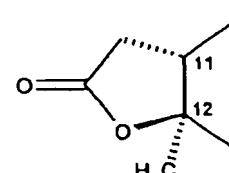
60

y R^6 es hidrógeno, son compuestos conocidos o pueden prepararse por métodos análogos a los conocidos en la técnica. De esta manera, pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento EP 284203.

65

70

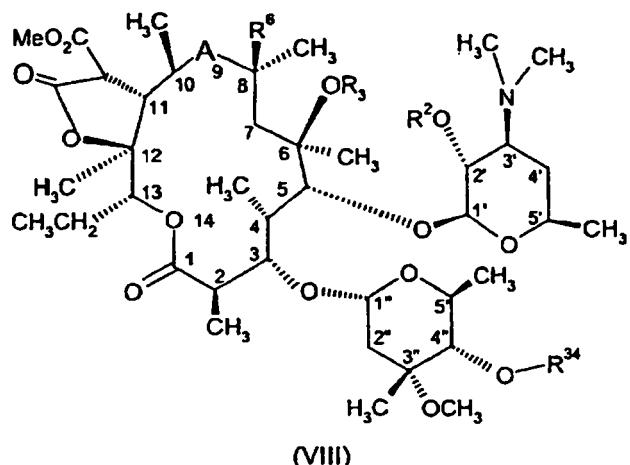
Los compuestos de fórmula (II), en la que A es $-C(O)-$, R^4 y R^5 tomados junto con los átomos pertinentes forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:



75

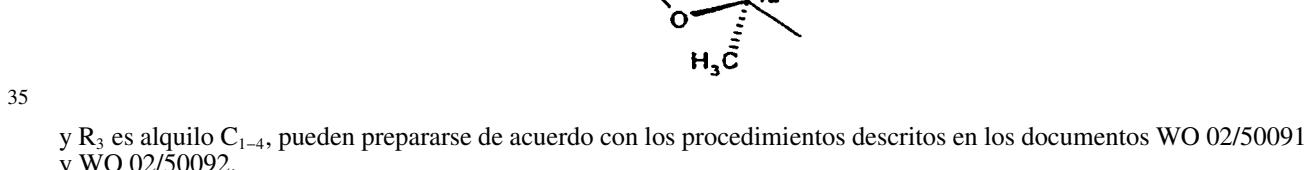
80

R^6 es hidrógeno y R^3 es alquilo C_{1-4} se pueden preparar por descarboxilación de un compuesto de fórmula (VIII), en donde R^{34} es un grupo protector de hidroxi, seguido, si se desea, de la eliminación del grupo protector R^2 o R^{34} .



20 La descarboxilación puede realizarse en presencia de una sal de litio tal como cloruro de litio, preferiblemente en un disolvente orgánico tal como dimetilsulfóxido.

25 Los compuestos de fórmula (II), en la que A es $-C(O)-$, R^4 y R^5 tomados junto con los átomos pertinentes forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:



40 Los compuestos de fórmula (III) en donde X es $-U(CH_2)_v-$, en donde U es $-N(R^{30})-$, $-O-$ o $-S-$, se pueden preparar haciendo reaccionar X^aR^{11a} (V), en donde X^a tiene el significado definido anteriormente, con $R^{35}OC(O)(CH_2)_dL$ (IX), en donde R^{35} es un grupo protector de carboxilo y L es un grupo saliente adecuado, seguido de la eliminación de R^{35} . El grupo protector adecuado de carboxilo R^{35} incluye t-butilo, alilo o bencilo.

45 Con el fin de que la invención sea entendida de manera más completa, se proporcionan los siguientes ejemplos, sólo a modo de ilustración.

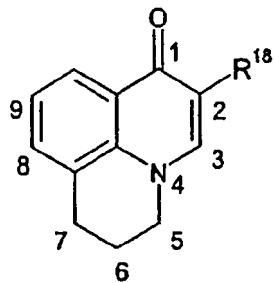
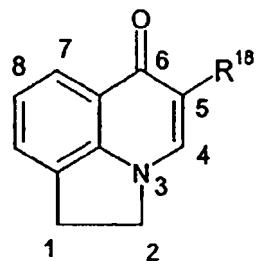
50 En el texto, se utilizan las siguientes abreviaturas: Ac para acetilo, BOC para t-butoxicarbonilo, DCM para diclorometano, DMAP para 4-dimetilaminopiridina, DMF para N,N-dimetilformamida, DMSO para sulfóxido de dimetilo, EtOAc para acetato de etilo, Me para metilo, MeOH para metanol, TEA para trietilamina y TFA para ácido trifluoroacético.

Ejemplos

55 2'-O-Acetyl-6-O-metil-eritromicina A se puede preparar según el procedimiento descrito por W. R. Baker y col. en *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2340, 11,12-carbonato de 2'-O-acetyl-azitromicina se puede preparar por el procedimiento descrito por S. Djokic y col., en *J. Chem. Res. (S)* **1988**, 152 y 11-O-(9E)-metoximino eritromicina A se puede preparar según el procedimiento descrito por E. Hunt y col., en *J. Chem. Soc.*, **1989**, 1726.

Nomenclatura

60 En los Ejemplos, los compuestos de fórmula (I) en la que R^{11} es un grupo heterocíclico tricíclico se nombran usando el sistema de numeración que se muestra a continuación:

1-oxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-ij]quinolina6-oxo-1,2-dihidro-1*H*,5*H*-pirrolo[3,2,1-ij]quinolina

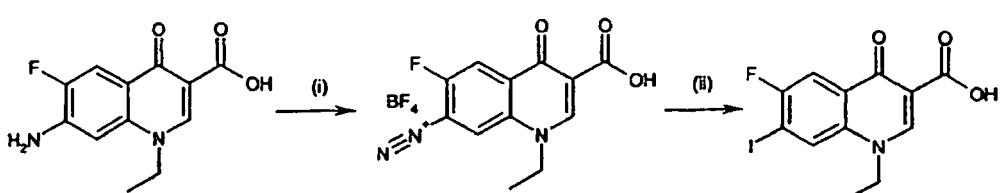
Producto Intermedio 1

30 *Sal sódica de ácido 7-(3-aminopropil)-1,4-dihidro-1-etil-6-fluoro-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*

a) *Éster etílico de ácido 7-(3-t-butoxicarbonilamino-prop-1-inil)-1,4-dihidro-1-etil-6-fluoro-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*

35 El éster etílico de ácido 1,4-dihidro-1-etil-6-fluoro-7-yodo-4-oxo-quinolin-3-carboxílico (0,495 g, 1,265 mmol), yoduro de cobre (I) (26 mg, 0,13 mmol) y trietilamina (6,16 mL, 44 mmol) se suspendieron en acetonitrilo seco (22 mL). La suspensión de color verde claro se calentó a 50°C hasta que el argón burbujeó a través de la misma. Después de 20 min, se añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,026 g, 0,0379 mmol) y N-t-butoxicarbonilpropargilamina (0,341 g, 2,05 mmol) y la suspensión parda se calentó a reflujo. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se concentró. El residuo se recogió en diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar un aceite castaño que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-2,5% (9:1 de MeOH/NH₃ 20 M) en diclorometano para obtener el compuesto del título como un sólido beis; ESMS *m/z* 417 [M+H]⁺.

45 El ácido 1,4-dihidro-1-etil-6-fluoro-7-yodo-4-oxo-quinolin-3-carboxílico se puede preparar, por ejemplo, según el siguiente método:



en donde la etapa (i) se realiza según el procedimiento descrito por C. B. Ziegler, W. V. Curran, N. A. Kuck, S. M. Harris y Y-I Lin en *J. Het. Chem.*, **1989**, 26, 1141 y la etapa (ii) se realiza empleando yoduro sódico, por ejemplo, según el método de *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 843.

b) *Éster etílico de ácido 7-(3-t-butoxicarbonilaminopropil)-1,4-dihidro-1-etil-6-fluoro-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*

65 Una solución del Producto intermedio 1a (0,322 mg, 0,77 mmol) en diclorometano (12 mL) se trató con paladio sobre carbono al 10% (60 mg) y se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica durante una noche. La mezcla de la reacción se filtró y se concentró hasta obtener el compuesto del título como un sólido amarillo; ESMS *m/z* 421 [M+H]⁺.

c) *Éster etílico de ácido 7-(3-aminopropil)-1,4-dihidro-1-etil-6-fluoro-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*

A una solución del Producto intermedio 1b (254 mg, 0,6 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió ácido trifluorocáptico (0,66 mL). Después de 0,75 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se aplicó a un cartucho SCX de Varian Bond Elute. Se lavó con MeOH y se eluyó posteriormente con NH₃ 0,04 M en MeOH hasta NH₃ 2,0 M en MeOH para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo; ESMS *m/z* 321 [M+H]⁺.

d) *Sal sódica de ácido 7-(3-aminopropil)-1,4-dihidro-1-etil-6-fluoro-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*

El Producto Intermedio 1b (188 mg, 0,59 mmol) se suspendió en 1,4-dioxano (6 mL) y se trató con hidróxido sódico acuoso 2 N (0,28 mL). La suspensión se sometió a ultrasonidos durante 2 h y a continuación se trató con un exceso de dióxido de carbono sólido. La evaporación del dioxano y la filtración de la mezcla resultante proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo. ESMS *m/z* 293 [M+H]⁺.

15 Producto Intermedio 2

*Trifluoroacetato de ácido 6-(3-aminopropil)-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*20 a) *Éster etílico de ácido 1,4-dihidro-1-etil-6-yodo-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*

Una mezcla de ácido 1,4-dihidro-6-yodo-4-oxo-quinolin-3-carboxílico (J. Ellis, E. Gellert, J. Robson, *Aust. J. Chem.*, **1973**, 26, 907) (3,15 g, 10 mmol), carbonato potásico (6,9 g, 50 mmol) y yodoetano (15,6 g, 100 mmol) en DMF seco, se calentó a 70°C con agitación fuerte. Después de 16 h, la mezcla se enfrió y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con agua y la fase orgánica se separó, se secó y se evaporó para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, ¹H RMN δ (CDCl₃) 1,41 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 1,54 (3H, t, *J* = 7,3 Hz), 4,23 (2H, c, *J* = 7,2 Hz), 4,40 (2H, c, *J* = 7,1 Hz), 7,20 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,95 (1H, dd, *J* = 2,1 y 8,9 Hz), 8,48 (1H, s), 8,86 (1H, d, *J* = 2,1 Hz).

30 b) *Éster etílico de ácido 6-(3-t-butoxicarbonilamino-prop-1-inil)-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*

Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 1a, una mezcla del Producto intermedio 2a (0,371 g, 1 mmol) y *N*-t-butoxicarbonilpropargilamina (0,264 g, 1,7 mmol) proporcionaba el compuesto del título como un sólido amarillo; ESMS *m/z* 399 [M+H]⁺.

35 c) *Éster etílico de ácido 6-(3-t-butoxicarbonilaminopropil)-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*

Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 1b, el Producto intermedio 2b (0,366 mg, 0,77 mmol) proporcionaba el compuesto del título como un aceite amarillo; ESMS *m/z* 403 [M+H]⁺.

40 d) *Éster etílico de ácido 6-(3-aminopropil)-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*

Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 1c, el Producto intermedio 2c (355 mg, 0,88 mmol) proporcionaba el compuesto del título como un aceite amarillo; ESMS *m/z* 303 [M+H]⁺.

45 e) *Sal sódica del ácido 6-(3-aminopropil)-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*

Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 1d, el Producto intermedio 2d (250 mg, 0,83 mmol) proporcionaba el compuesto del título como un sólido amarillo; ESMS *m/z* 275 [M+H]⁺.

50 *Trifluoroacetato de ácido 6-(3-aminopropil)-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*

El Producto intermedio 2e (0,06 g, 0,2 mmol) se sometió a purificación por HPLC de fase inversa, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco; ¹H RMN δ [(CD₃)₂SO] 1,54 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 2,0-2,1 (2H, m), 2,9-3,0 (4H, m), 4,58 (2H, c, *J* = 7,2 Hz), 7,85 (1H, dd, *J* = 2,2 & 8,8 Hz), 7,96 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,36 (1H, d, *J* = 1,8 Hz), 8,97 (1H, s).

Producto Intermedio 3

60 *11,12-Carbonato de 2'-O-acetyl-4"-O-propenoil-azitromicina*

Una solución de 11,12-carbonato de 2'-O-acetyl-azitromicina (10,9 g) en tolueno (300 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. A esta solución se añadió en dos porciones TEA (12,66 mL) y cloruro de 3-cloropropionilo (1,94 mL) durante un periodo de 10 minutos. Después de 20 minutos, la solución se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (300 mL) y se extrajo con tolueno (4x80 mL). La fase orgánica recogida se secó, se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (11,0 g).

MS: *m/z* (ES): 872 [MH⁺].

ES 2 278 319 T3

Producto Intermedio 4

11,12-Carbonato de 4"-O-propenoil-azitromicina

5 Una solución del Producto intermedio 3 (11,0 g) en MeOH (200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El disolvente se evaporó bajo presión reducida proporcionando el compuesto del título (9,81 g).

MS: m/z (ES): 829,1 [MH $^+$].

10 ^1H -RMN (500 MHz) δ : 6,45 (d, 1H), 6,17 (dd, 1H), 5,87 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,88 (dd, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,47-4,40 (m, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,25 (dd, 1H), 2,87-2,85 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,44-2,38 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,70-1,56 (m, 4H), 1,45 (s, 3H), 1,40 (dd, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,22 (d, 3H), 1,18 (d, 6H), 1,12 (s, 3H), 1,08-1,06 (2d, 6H), 0,93 (m, 6H).

15

Producto Intermedio 5

4"-O-Propenoil-azitromicina

20 A una solución del Producto intermedio 4 (1,3 g) en acetonitrilo (50 mL), se añadió una solución acuosa saturada de carbonato potásico (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 70°C durante 8 h. La mezcla se diluyó a continuación con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (4x30 mL). La fase orgánica recogida se secó, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: 25 DCM/MeOH/NH₃ 90/9/0,5) proporcionando el compuesto del título (530 mg).

MS: m/z (ES): 804 [MH $^+$].

30 Producto Intermedio 6

2'-O-Acetyl-4"-O-propenoil-6-O-metileritromicina A

35 A una solución de 2'-O-acetyl-6-O-metil-eritromicina A (1,1 g) en DCM (20 mL) se añadió piridina (1,7 mL) y cloruro de acrilo (1,1 mL) a 0°C. Al cabo de 2 h, se realizó otra adición de piridina (1,7 mL) y cloruro de acrilo (1,1 mL). La mezcla de reacción se enfrió con una solución saturada de NH₄Cl (10 mL) y se extrajo con DCM (3x20 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (10 mL), agua (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (DCM/MeOH/NH₃ 95/5/0,5) proporcionando el compuesto del título (470 mg); ESMS m/z 844 [M+H] $^+$.

40

Producto Intermedio 7

11,12-carbamato de 2'-O-acetyl-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A

45 A una solución de 11,12-carbamato de 6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A (Alihodzic y col., documento WO 03/042228) en diclorometano (50 mL), se añadió NaHCO₃ (478 mg) a temperatura ambiente. A esta solución se añadió anhídrido acético (0,153 mL) y se agitó durante una noche. A esta mezcla se añadió solución salina (50 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con solución salina (20 mL), se secó, se filtró y se evaporó 50 bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (1,2 g).

MS: m/z (ES): 816,2 [MH $^+$].

55 Producto Intermedio 8

11,12-carbamato de 2'-O-acetyl-4"-O-propenoil-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A

60 El Producto intermedio 7 se disolvió en tolueno (50 mL) y se evaporó el disolvente. Esto se realizó 2 veces. Después de esto, el residuo se disolvió de nuevo en tolueno (45 mL) y se agitó bajo argón. A esta solución se añadió TEA (1,8 mL) y cloruro de 3-cloropropionilo (0,40 mL) (en 3 porciones en un periodo de 20 minutos). Veinte minutos después, se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL). La solución acuosa se extrajo con tolueno (3 x 50 mL), la solución orgánica combinada se secó sobre K₂CO₃ y el disolvente se eliminó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (1,04 g).

65

MS: m/z (ES): 870,1 [MH $^+$].

Producto Intermedio 9

4"-O-Propenoil-6-O-metileritromicina A

5 El Producto intermedio 6 (1,82 g) se disolvió en MeOH (100 mL) y se agitó a 60°C durante 4 h, a continuación a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: MeOH/DCM/NH₄OH 5/90/0) proporcionando el compuesto del título (1,4 g).

10 MS: *m/z* (ES): 802 [MH⁺].

15 ¹H-RMN (500 MHz) δ: 6,44 (d, 1H), 6,13 (dd, 1H), 5,89 (d, 1H), 5,07 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,80-3,73 (m, 2H), 3,66 (d, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,21-3,18 (m, 2H), 3,04 (s, 3 H), 3,00 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,43 (d, 1H), 2,31 (s, 6H).

20 ¹³C-RMN (75 MHz) δ: 221,0; 175,7; 165,8; 131,5; 128,0; 102,1; 96,0; 80,5, 78,8, 78,3; 78,0; 76,6; 74,3, 72,7; 71,1; 69,1; 67,8; 65,3; 63,2; 50,7; 49,5; 45,3; 44,9; 40,3; 39,2; 38,8; 37,2; 35,2; 28,9; 21,7, 21,1; 19,7, 18,3, 18,0, 15,9; 12,3; 10,6; 9,1.

Producto Intermedio 10

O-(9E)-Metoximino-4"-O-propenoil eritromicina A

25 a) *2'-O-Acetyl-O-(9E)-metoximino eritromicina A*

30 Una solución de 11-*O*-(9E)-metoximino eritromicina A (5,7 g, 7,4 mmol) en diclorometano (70 mL) se trató con trietilamina (1,63 g, 16 mmol) seguido de anhídrido acético (1,27 g, 12,5 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato sódico acuoso. La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó hasta obtener el producto del título como un sólido. ESMS *m/z* 806 [MH⁺].

35 b) *2'-O-Acetyl-(9E)-metoximino-4"-O-propenoil eritromicina A*

Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 3, el Producto intermedio 10a (5,3 g, 6,6 mmol) proporcionaba el compuesto del título como un sólido blanco. ESMS *m/z* 860 [MH⁺].

40 c) *O-(9E)-Metoximino-4"-O-propenoil eritromicina A*

Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 4, el Producto intermedio 10b (4,17 g, 4,86 mmol) proporcionaba el compuesto del título como un sólido blanco. ESMS *m/z* 818 [MH⁺].

Producto intermedio 11

Sal sódica de ácido 6-(3-aminopropil)-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-quinolin-3-carboxílico

45 a) *Éster etílico de ácido 6-(3-t-butoxicarbonilamino-prop-1-inil)-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*

50 El éster etílico de ácido 1,4-dihidro-1-etil-6-yodo-4-oxo-quinolin-3-carboxílico (0,469 g, 1,265 mmol), yoduro de cobre (I) (26 mg, 0,13 mmol) y trietilamina (6,16 mL, 44 mmol) se suspendieron en acetonitrilo seco (22 mL). La suspensión de color verde claro se calentó a 50°C hasta que el argón burbujeó a través de la misma. Después de 20 min, se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,026 g, 0,0379 mmol) y *t*-butoxicarbonilpropargilamina (0,341 g, 2,05 mmol) y la suspensión parda se calentó a refluo. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se concentró. El residuo se recogió en diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar un aceite castaño que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-2,5% (9:1 de MeOH/NH₃ 20 M) en diclorometano para obtener el compuesto del título como un sólido beis. ESMS *m/z* 399 (MH⁺).

55 c) *Éster etílico de ácido 6-(3-t-butoxicarbonilaminopropil)-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*

60 El éster etílico del ácido 6-(3-*t*-butoxicarbonilaminoprop-1-inil)-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-quinolin-3-carboxílico (0,306 g, 0,77 mmol) se disolvió en diclorometano (12 mL) tratado con 10% de paladio sobre carbono (0,06 g) y se hidrogenó a temperatura ambiente y a presión atmosférica, durante una noche. La mezcla de la reacción se filtró y se concentró hasta obtener el compuesto del título como un sólido amarillo. ESMS *m/z* 403 (MH⁺).

d) *Éster etílico de ácido 6-(3-aminopropil)-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*

65 El éster etílico del ácido 6-(3-*t*-butoxicarbonilaminopropil)-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-quinolin-3-carboxílico (0,242 g, 0,6 mmol) se disolvió en diclorometano (6 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (0,66 mL). Después de 0,75 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se aplicó a un cartucho SCX de Varian Bond

ES 2 278 319 T3

Elute. Se lavó con MeOH y se eluyó posteriormente con NH₃ 0,04 M en MeOH hasta obtener NH₃ 2,0 M en MeOH para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo. ESMS *m/z* 303 (MH⁺).

e) Sal sódica del ácido 6-(3-aminopropil)-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-quinolin-3-carboxílico

5 El éster etílico del ácido 6-(3-aminopropil)-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-quinolin-3-carboxílico (0,179 g, 0,59 mmol) se suspendió en 1,4-dioxano (6 mL) y se trató con hidróxido sódico acuoso 2 M (0,28 mL). La suspensión se sometió a ultrasonidos durante 2 h y a continuación se trató con un exceso de dióxido de carbono sólido. La evaporación del dioxano y la filtración de la mezcla resultante proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo. ESMS *m/z* 275 (MH⁺).

Producto intermedio 12

4"-*Q*-[3-[4-(3-Carboxi-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-6-quinolinil) propilamino]propionil]-2'-*Q*-acetil-(9E)-*Q*-metoximino eritromicina A

10 Empleando un procedimiento similar al descrito para la preparación del Ejemplo 1a, el Producto intermedio 10b (0,36g, 0,41 mmol) y el Producto intermedio 2f (0,165 g, 0,41 mmol) proporcionaron el compuesto del título. ESMS *m/z* 1133 [MH⁺].

20 Producto intermedio 13

2-((3,4-Dihidro-2*H*-quinolin-1-il)metilen)malonato de dietilo

25 Una mezcla de tetrahidroquinolina (13,32 g, 100 mmol) y etoximetilenmalonato de dietilo (21,62 g, 100 mmol) se calentó a 130°C empleando un aparato Dean-Stark. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite pardo. ESMS *m/z* 304 (MH⁺).

30 Producto intermedio 14

1-Oxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-2-carboxilato de etilo

35 El Producto intermedio 13 (2,5 g, 8,24 mmol) se disolvió en poli(ácido fosfórico) y la mezcla viscosa se agitó durante 4 h a 110°C. La mezcla de reacción se enfrió antes de que se añadiera hielo. El material precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua y a continuación se secó en un desecador en presencia de pentóxido de fósforo, para proporcionar el compuesto del título como un sólido beis. ESMS *m/z* 258 (MH⁺). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,55 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 4,27 (q, 2H), 4,22 (q, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,10 (tt, 2H), 1,28 (t, 3H).

40 Producto intermedio 15

9-Bromo-1-oxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-2-carboxilato de etilo

45 El Producto intermedio 14 (290 mg, 1,13 mmol) se disolvió en ácido acético (3 mL) y se añadió bromo (197 mg, 1,23 mmol) gota a gota. La reacción continuó con LC/MS y se añadió más bromo (2 x 197 mg). Después de 24 horas, se añadió agua y el precipitado se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y después se secó en un desecador en presencia de pentóxido de fósforo para proporcionar un sólido naranja que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con (9:1 de MeOH/NH₃ 20 M) al 0-1,5% en diclorometano, para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco. ESMS *m/z* 336/338 (MH⁺). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,34 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 50 4,37 (q, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,23 (tt, 2H), 1,40 (t, 3H).

Producto Intermedio 16

9-(3-Terc-butoxicarbonilamino-prop-1-inil)-1-oxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-2-carboxilato de etilo

55 Una suspensión amarilla de acetato de paladio (73 mg, 0,32 mmol) y trifenilfosfina (191 mg, 0,72 mmol) en tetrahidrofurano seco (6 mL) bajo argón, se enfrió a 0°C. Una solución de n-butillitio (2,5 M en hexanos, 284 μ L) se añadió gota a gota y después de 15 minutos, la suspensión verde oscura se calentó hasta temperatura ambiente durante 15 minutos. Esta suspensión se entubó a continuación bajo atmósfera de argón en una suspensión blanca del Producto intermedio 15 (337 mg, 1 mmol), yoduro de cobre (84 mg, 0,44 mmol) y *t*-butoxicarbonilpropargilamina (198 mg, 1,28 mmol) en dietilamina (6 mL). La suspensión castaña se calentó a 45°C durante 2 horas y se separó por filtración a continuación y se preabsorbió sobre gel de sílice. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de MeOH/NH₃ 20 M) al 0-5% en diclorometano proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite pardo. ESMS *m/z* 411 (MH⁺). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,23 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 5,1 (m, 1H), 4,35 (q, 2H), 4,15 (m, 2 x 2H), 2,97 (t, 2H), 2,19 (tt, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,38 (t, 3H).

ES 2 278 319 T3

Producto intermedio 17

9-(3-Terc-butoxicarbonilamino-propil)-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-2-carboxilato de etilo

5 Una solución del Producto intermedio 16 (318 mg, 0,77 mmol) en diclorometano (50 mL) se trató con paladio sobre carbono al 10% (200 mg) y se hidrogenó a temperatura ambiente y a presión atmosférica durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar un aceite pardo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con (9:1 de MeOH/NH₃ 20 M) al 0-1% en diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un aceite pardo. ESMS *m/z* 415 (MH⁺). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,25 (bs, 1H),
10 4,60 (m, 1H), 4,37 (q, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,13 (q, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,20 (tt, 2H), 1,85 (tt, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,40 (t, 3H).

Producto intermedio 18

Sal sódica de ácido 9-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-2-carboxílico

15 El Producto intermedio 17 (240 mg, 0,59 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL) y se trató con hidróxido sódico acuoso 2 N (0,32 mL). La solución se calentó hasta 50°C durante una noche y a continuación se trató con un exceso de dióxido de carbono sólido. La evaporación del disolvente dio el compuesto del título en forma de un sólido beis. ESMS *m/z* 387 (MH⁺). RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,11 (bs, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,89 (bt, 1H),
20 4,41 (bt, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,94 (q, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Producto intermedio 19

Trifluoroacetato de ácido 9-(3-amino-propil)-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-2-carboxílico

25 El Producto intermedio 18 (224 mg, 0,58 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (3 mL). Después de 0,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido beis. ESMS *m/z* 287 (MH⁺). RMN (MeOD-*d*₄) δ 8,83 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 4,43 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,66 (tt, 2H), 2,05 (tt, 2H).

Producto intermedio 20

2-((2,3-dihidro-indol-1-ilmetilen)malonato de dietilo

35 Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 13, una mezcla de indolina (11,9 g, 100 mmol) y etoximetilenmalonato de dietilo (21,62 g, 100 mmol) a 110°C, proporcionó el compuesto del título como un aceite castaño. ESMS *m/z* 290 (MH⁺).

40 Producto intermedio 21

Ácido 6-oxo-1,2-dihidro-6H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxílico

45 Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 14, una mezcla del Producto intermedio 20 (28,9 g, 100 mmol) y poli(ácido fosfórico) (85 g) a 130°C, proporcionó el compuesto del título como un aceite castaño. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 15,6 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 4,77 (t, 2H),
3,57 (t, 2H).

50 Producto intermedio 22

6-oxo-1,2-dihidro-6H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxilato de etilo

55 El Producto intermedio 21 (900 mg, 4,19 mmol) se solubilizó en dimetilformamida caliente (50 mL) a continuación se añadió carbonato potásico (2,89 g, 20,95 mmol) y yodoetano (3,35 mL, 41,9 mmol). La suspensión castaña se agitó a 70°C durante 3 horas, a continuación la mezcla de reacción se concentró. El residuo se recogió en metanol, el sólido se separó por filtración y el material filtrado se preabsorbió sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-5% (9:1 de MeOH/NH₃ 20 M) en diclorometano proporcionaba el compuesto del título como un sólido beis. ESMS *m/z* 266 (MNa⁺). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,57 (s, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H),
60 7,32 (dd, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,38 (q, 2H), 3,57 (t, 2H), 1,41 (t, 3H).

Producto intermedio 23

8-Bromo-6-oxo-1,2-dihidro-6H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxilato de etilo

65 Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 15, una mezcla del Producto intermedio 22 (320 mg, 1,3 mmol), ácido acético (3 ml) y bromo (222 μ L, 4,34 mmol) proporcionaron el compuesto del título

ES 2 278 319 T3

como un sólido amarillo. ESMS m/z 322/324 (MH^+). 1H RMN ($CDCl_3$) δ 8,49 (s, 1H), 8,15 (bs, 1H), 7,53 (bs, 1H), 4,56 (t, 2H), 4,36 (q, 2H), 3,56 (t, 2H), 1,39 (t, 3H).

Producto intermedio 24

8-(3-Terc-butoxicarbonilamino-prop-1-inil)-6-oxo-1,2-dihidro-6H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxilato de etilo

Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 16, una mezcla de acetato de paladio (158 mg, 0,69 mmol), trifenilfosfina (415 mg, 1,56 mmol), tetrahidrofurano (13 mL), n-butillitio (1,5 M en hexanos, 968 μ L), Producto intermedio 23 (700 mg, 2,17 mmol), yoduro de cobre (182 mg, 0,96 mmol), *t*-butoxicarbonilpropargilamina (430 mg, 2,77 mmol) y dietilamina (13 mL) proporcionaron el compuesto del título como un sólido castaño. ESMS m/z 397 (MH^+). 1H RMN ($CDCl_3$) δ 8,43 (s, 1H), 7,98 (bs, 1H), 7,36 (bs, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,53 (t, 2H), 4,36 (q, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,50 (t, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,39 (t, 3H).

15 Producto intermedio 25

8-(3-Terc-butoxicarbonilamino-propil)-6-oxo-1,2-dihidro-6H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxilato de etilo

Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 17, el Producto intermedio 24 (396 mg, 1 mmol), diclorometano (80 mL) y 10% de paladio sobre carbono (400 mg) proporcionaban el compuesto del título como un aceite amarillo. ESMS m/z 401 (MH^+). 1H RMN ($CDCl_3$) δ 8,54 (s, 1H), 7,88 (bs, 1H), 7,32 (bs, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,54 (t, 2H), 4,37 (q, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,14 (td, 2H), 2,75 (t, 2H), 1,83 (tt, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,40 (t, 3H).

25 Producto intermedio 26

Sal sódica del ácido 8-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-6-oxo-1,2-dihidro-6H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxílico

Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 18, el Producto intermedio 25 (290 mg, 0,72 mmol), tetrahidrofurano (3 mL), dioxano (3 mL) e hidróxido sódico acuoso 2 N (800 μ L) calentado a 60°C proporcionó el compuesto del título como un sólido beis. ESMS m/z 373 (MH^+). 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 8,80 (bs, 1H), 7,68 (bs, 1H), 7,48 (bs, 1H), 6,85 (bt, 1H), 4,62 (bt, 2H), 3,51 (t, 2H), 2,95 (td, 2H), 2,73 (t, 2H), 1,71 (tt, 2H), 1,34 (s, 9H).

35 Producto intermedio 27

2,2,2-Trifluoroacetato de ácido 8-(3-amino-propil)-6-oxo-1,2-dihidro-6H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxílico

Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 19, el Producto intermedio 26 (285 mg, 0,72 mmol) y ácido trifluoroacético (3 mL) proporcionaron después de una purificación FLEX, el compuesto del título como un sólido rosa. ESMS m/z 273 (MH^+). 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 15,65 (bs, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,85 (bs, 3H), 7,81 (bs, 1H), 7,66 (bs, 1H), 4,77 (t, 2H), 3,55 (t oculta, 2H), 2,83 (m, 4H), 1,91 (tt, 2H).

45 Producto intermedio 28a

2'-*O*-Acetil-*O*-(9E)-1-(metiloxi)-2-{{(metiloxi)metil]oxi}-etanoximino eritromicina A

Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 10a, *O*-(9E)- 1-(metiloxi)-2-{{(metiloxi)metil]oxi}etanoximino eritromicina A (6,25 g, 7,47 mmol) se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. ESMS m/z 880 [MH^+].

Producto intermedio 28b

2'-*O*-Acetil-(9E)-1-(metiloxi)-2-{{(metiloxi)metil]oxi}-etano oximino-4"-*O*-propenoil eritromicina A

Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 3, el Producto intermedio 28a (6,57 g, 7,47 mmol) proporcionaba el compuesto del título como un sólido blanco. ESMS m/z 934 [MH^+].

60 Producto intermedio 28c

O-(9E)-1-(metiloxi)-2-{{(metiloxi)metil]oxi}etano oximino-4"-*O*-propenoil eritromicina A

Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 4, el Producto intermedio 28b (5,45 g, 5,84 mmol) proporcionaba el compuesto del título como un sólido blanco. ESMS m/z 892 [MH^+].

Producto intermedio 29a

2'-O-Acetyl-O-(9E)-acetilhidroximino eritromicina A

5 Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 10a, O-(9E)-hidroximino eritromicina A (*Tetrahedron Lett.*, 1967:1645, **1967**) (1,63 g, 1,96 mmol) proporcionaba el compuesto del título como un sólido blanco. ESMS *m/z* 834 [MH⁺].

10 Producto intermedio 29b

2'-O-Acetyl-(9E)-acetilhidroximino-4"-O-propenoil eritromicina A

15 Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 3, el Producto intermedio 29a (1,20 g, 1,35 mmol) proporcionaba el compuesto del título como un sólido blanco. ESMS *m/z* 888 [MH⁺].

15 Producto intermedio 29c

O-(9E)-Oximino-4"-O-propenoil eritromicina A

20 Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 4, el Producto intermedio 29b (1,00 g, 1,24 mmol) proporcionaba el compuesto del título como un sólido blanco. ESMS *m/z* 804 [MH⁺].

Procedimiento General para la Preparación de Esteres de Quinolona 30(a-p)

25 Una solución de ácido 6-[3-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)propil]-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonílico (0,85 g, 2,27 mmol) y carbonato potásico (0,63 g, 4,54 mmol) en DMF (15 mL) a 60°C, se trató con el agente de alquilación requerido (2 equivalentes). La reacción se sometió a ensayo mediante LC/MS. Una vez completada, la mezcla se enfrió y el DMF se evaporó y el residuo se dividió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano que contenía una concentración creciente de metanol/hidróxido de amonio, proporcionó el producto intermedio protegido con N-Boc. Después de tratar con TFA (1 mL) y evaporar, se obtuvieron los trifluoroacetatos de amina 30(a-p), descritos a continuación.

35 Producto intermedio 30a

Éster etílico de ácido 6-(3-aminopropil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

ESMS *m/z* 303 [MH⁺].

40 Producto intermedio 30b

Éster butílico de ácido 6-(3-aminopropil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

45 ESMS *m/z* 431 [MH⁺].

Producto intermedio 30c

Éster pivaloiloximetílico de ácido 6-(3-aminopropil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

50 ESMS *m/z* 389 [MH⁺].

Producto intermedio 30d

55 *Éster 2-(1-N-piperidinil)etílico de ácido 6-(3-aminopropil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico*

ESMS *m/z* 386 [MH⁺].

60 Producto intermedio 30e

Éster 2-metoxietílico del ácido 6-(3-aminopropil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

65 ESMS *m/z* 333 [MH⁺].

ES 2 278 319 T3

- Producto intermedio 30f
- 5 *Éster 2-(N,N-dimetilaminocarbonil)metílico del ácido 6-(3-aminopropil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico*
ESMS m/z 360 [MH $^+$].
- Producto intermedio 30g
- 10 *Éster 2-(1-N-morfilino)etílico del ácido 6-(3-aminopropil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico*
ESMS m/z 388 [MH $^+$].
- 15 Producto intermedio 30h
- Éster (etoxicarbonilmetilcarbamoil)metílico del ácido 6-(3-aminopropil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico
20 ESMS m/z 418 [MH $^+$].
- Producto intermedio 30i
- Éster *i*-propílico del ácido 6-(3-aminopropil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico
25 ESMS m/z 317 [MH $^+$].
- Producto intermedio 30j
- 30 *Éster *i*-butílico del ácido 6-(3-aminopropil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico*
ESMS m/z 331 [MH $^+$].
- 35 Producto intermedio 30k
- Éster alílico del ácido 6-(3-aminopropil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico
40 ESMS m/z 315 [MH $^+$].
- Producto intermedio 30m
- Éster ciclopripilmetílico del ácido 6-(3-aminopropil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico
45 ESMS m/z 329 [MH $^+$].
- Producto intermedio 30n
- Éster 3-butenílico del ácido 6-(3-aminopropil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico
50 ESMS m/z 329 [MH $^+$].
- Producto intermedio 30p
- 55 *Éster 2-butinílico del ácido 6-(3-aminopropil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico*
ESMS m/z 327 [MH $^+$].
- 60 Producto intermedio 31
- Trifluoroacetato de ácido 6-(3-aminopropil)-1,4-dihidro-1-metil-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*
a) *Éster etílico de ácido 6-(3-t-butoxicarbonilamino-prop-1-inil)-1,4-dihidro-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*
- 65 Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 1a, una mezcla de éster etílico de ácido 1,4-dihidro-6-yodo-4-oxo-quinolin-3-carboxílico (J. Tucker; V. Vaillancourt; J. Strohbach; K. Romines; M. Schnute; M. Cudahy; S. Thaisrivongs y S. Turner, documento de patente WO 99/32450) (1,97 g, 5,73 mmol) y *N*-

t-butoxicarbonilpropargilamina (1,34 g, 8,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 mL) a 57°C, proporcionaba el compuesto del título como un sólido crema; ESMS *m/z* 371 [M+H]⁺.

5 b) *Éster etílico de ácido 6-(3-*t*-butoxicarbonilaminopropil)-1,4-dihidro-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*

Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 1b, el Producto intermedio 31a (1,00 g, 2,71 mmol) en diclorometano:metanol 3:1 (100 mL) proporcionaba el compuesto del título como un sólido castaño; ESMS *m/z* 375 [M+H]⁺.

10 c) *Éster etílico de ácido 6-(3-*t*-butoxicarbonilaminopropil)-1,4-dihidro-1-metil-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*

15 A una mezcla del Producto intermedio 31b (0,496 g, 1,32 mmol) y carbonato potásico (0,274 g, 1,98 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se añadió yodometano (0,17 mL, 2,65 mmol). Después de 4,5 h, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se filtró, después se concentró *a vacío*. El residuo se recogió en agua, se extrajo con acetato de etilo, a continuación las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *a vacío* para proporcionar el compuesto del título como un sólido crema; ESMS *m/z* 389 [M+H]⁺.

20 d) *Ácido 6-(3-*t*-butoxicarbonilaminopropil)-1,4-dihidro-1-metil-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*

25 Una solución del Producto intermedio 31c (0,494 g, 1,27 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL) se trató con hidróxido sódico acuoso 0,2 N (7,6 mL). Después de 29 h, la mezcla se concentró *a vacío*. El residuo resultante se recogió en agua, se trató con un exceso de dióxido de carbono sólido y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido crema; ESMS *m/z* 361 [M+H]⁺.

25 *Trifluoroacetato de ácido 6-(3-aminopropil)-1,4-dihidro-1-metil-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*

30 Una solución del Producto intermedio 31d (0,388 g, 1,08 mmol) en diclorometano (6 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2 mL). Después de 35 min, se retiró el disolvente *a vacío*, se recogió el residuo en tolueno (20 mL), se concentró la mezcla *a vacío*, a continuación se recogió el residuo en diclorometano (20 mL) y se concentró *a vacío* para proporcionar el compuesto del título como un sólido crema; ESMS *m/z* 261 [M+H]⁺.

Producto intermedio 32

35 *Trifluoroacetato de ácido 6-(3-aminopropil)-1,4-dihidro-1-(2-metoxietil)-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*

a) *Éster etílico de ácido 6-(3-*t*-butoxicarbonilaminopropil)-1,4-dihidro-1-(2-metoxietil)-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*

40 A una mezcla del Producto intermedio 31b (0,491 g, 1,31 mmol), carbonato sódico (0,209 g, 1,97 mmol) y yoduro sódico (0,235 g, 1,57 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL), se añadió 1-bromo-2-metoxietano (0,15 mL, 1,57 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 17,5 h, la mezcla se calentó a 67°C durante otras 31 h. A continuación se añadió carbonato sódico (0,050 g, 0,47 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (0,04 mL, 0,43 mmol) y se continuó calentando durante otras 65 h. La mezcla se diluyó a continuación con acetato de etilo, se filtró y se concentró *a vacío*. Este residuo se recogió en agua, se extrajo con acetato de etilo, a continuación se combinaron las capas orgánicas, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *a vacío* para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 0-50% de acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido crema; ESMS *m/z* 433 [M+H]⁺.

50 b) *Ácido 6-(3-*t*-butoxicarbonilaminopropil)-1,4-dihidro-1-(2-metoxietil)-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*

Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 31d, el Producto intermedio 32a (0,287 g, 0,66 mmol) proporcionó el compuesto del título como un sólido crema; ESMS *m/z* 405 [M+H]⁺.

55 c) *Trifluoroacetato del ácido 6-(3-aminopropil)-1,4-dihidro-1-(2-metoxietil)-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*

Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 31e, el Producto intermedio 32b (0,178 g, 0,44 mmol) proporcionó el compuesto del título como un sólido crema; ESMS *m/z* 305 [M+H]⁺.

60 Producto intermedio 33

Trifluoroacetato de ácido 6-(3-aminopropil)-1,4-dihidro-1-ciclopropil-4-oxo-quinolin-3-carboxílico

a) *Éster etílico del ácido 6-(3-*t*-butoxicarbonilamino-prop-1-inil)-1,4-dihidro-1-ciclopropil-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*

65 Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 1a, una mezcla de éster etílico del ácido 1,4-dihidro-1-ciclopropil-6-yodo-4-oxo-quinolin-3-carboxílico (S. Turner; J. Strohbach; S. Thaisrivongs; V. Vaillan-

court; M. Schnute y J. Tucker, documento de patente WO 00/40561) (0,647 g, 1,69 mmol) y *N*-*t*-butoxicarbonilpropargilamina (0,393 g, 2,53 mmol) en acetonitrilo (15 mL) a 50°C proporcionó el compuesto del título como un sólido crema; ESMS *m/z* 411 [M+H]⁺.

5 b) *Éster etílico de ácido 6-(3-*t*-butoxicarbonilaminopropil)-1,4-dihidro-1-ciclopropil-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*

10 Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 1b, el Producto intermedio 33a (0,450 g, 1,10 mmol) en diclorometano (20 mL) proporcionó el compuesto del título como un sólido crema; ESMS *m/z* 415 [M+H]⁺.

15 c) *Ácido 6-(3-*t*-butoxicarbonilaminopropil)-1,4-dihidro-1-ciclopropil-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*

19 Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 32b, el Producto intermedio 33b (0,447 g, 1,08 mmol) proporcionó el compuesto del título como un sólido crema; ESMS *m/z* 387 [M+H]⁺.

20 d) *Sal trifluoroacetato de ácido 6-(3-aminopropil)-1,4-dihidro-1-ciclopropil-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*

25 Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 32c, el Producto intermedio 33c (0,0392 g, 1,01 mmol) proporcionó el compuesto del título como un sólido crema; ESMS *m/z* 287 [M+H]⁺.

Producto intermedio 34

25 *Éster etílico de ácido 6-prop-2-iniloxi-hexanoico*

30 A una solución de éster etílico de ácido 6-hidroxi-hexanoico (0,5 mL, 3,1 mmol) en THF (5 mL) se añadió yoduro de tetrabutilamonio (57,2 mg, 0,155 mmol), yoduro sódico (69,7 mg, 0,465 mmol), 3-bromo-propino (518 μ L, 4,65 mmol) e hidróxido potásico (173,9 mg, 3,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con EtOAc y agua (2 x 20 mL). La capa orgánica se lavó con NaCl (2 x 20 mL), se secó sobre K_2CO_3 y se evaporó *a vacío* proporcionando (0,347 g) del producto del título.

35 MS (ES) *m/z*: [MH]⁺ 199,27.

35 ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ ppm: 4,09 (2H, CH₂), 4,04 (2H, CH₂), 3,40 (2H, CH₂), 3,37 (H, C≡CH), 2,27 (2H, CH₂), 1,48 (4H, 2xCH₂), 1,30 (2H, CH₂), 1,17 (3H, CH₃).

40 ¹³C RMN (300 MHz, DMSO) δ ppm: 177,40, 85,14, 81,44, 73,57, 64,26, 61,89, 37,99, 33,21, 29,80, 28,88, 18,74,

40 Producto intermedio 35

Éster etílico de ácido 6-[3-(5-*etoxicarbonil-pentiloxi*)-*prop-1-inil*]1-*etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico*

45 El Producto intermedio 2a (312 mg, 0,84 mmol), yoduro de cobre (I) (16 mg, 0,084 mmol) y trietilamina (4,072 mL, 29,4 mmol) se suspendieron en acetonitrilo seco (10 mL). La suspensión se calentó a 50°C y se burbujeó N₂ a través de la misma. Despues de 20 min, se añadió diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (18 mg, 0,0252 mmol) y el Producto intermedio 34 (347 mg, 1,75 mmol) y la suspensión se agitó a 50°C durante 4 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con EtOAc y agua (2 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con NaCl y NaHCO₃ (2 x 50 mL), se secó sobre K_2CO_3 y se evaporó *a vacío*, proporcionando (476 mg) del producto del título.

50 MS (ES) *m/z*: [MH]⁺ 442,25.

55 ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ ppm: 8,70 (1H, Q), 8,23 (1H, Q), 7,82 (2x1H, Q), 4,43 (2H, Q-N-CH₂-CH₃), 4,40 (2H, CH₂), 4,23 (2H, Q-CO₂-CH₂CH₃), 4,03 (2H, CH₂), 3,52 (2H, CH₂), 2,29 (2H, CH₂), 1,55 (4H, 2xCH₂), 1,36 (3H, Q-N-CH₂-CH₃), 1,34 (2H, CH₂), 1,29 (Q-CO₂-CH₂-CH₃), 1,16 (3H, CH₃).

55 ¹³C RMN (300 MHz, DMSO) δ ppm: 172,73, 171,87, 164,33, 149,20, 138,32, 134,88, 129,34, 128,15, 118,20, 117,94, 110,55, 87,26, 84,29, 69,11, 59,74, 59,54, 57,82, 47,93, 33,37, 28,57, 25,10, 24,17, 14,23, 14,02.

60 Producto intermedio 36

Ácido 6-[3-(5-*carboxi-pentiloxi*)-*prop-1-inil*]1-*etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico*

65 A una solución del Producto intermedio 35 (476 mg, 1,08 mmol) en THF (5,55 mL) se añadió una solución de hidróxido sódico (185 mg, 4,62 mmol) en agua (5,5 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 80°C y durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y agua (2 x 20 mL). El valor del pH de

ES 2 278 319 T3

la capa de agua se ajustó desde 9,8 hasta 5,2 añadiendo HCl 2 N y la capa se extrajo con DCM. La capa orgánica se evaporó *a vacío* proporcionando (184 mg) del producto del título.

MS (ES) *m/z*: [MH]⁺ 386,19.

5 Producto intermedio 37

2'-Acetil-4''-O-[6-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-prop-2-iniloxi]-hexanoil]-azitromicina

10 A una solución del Producto intermedio 36 (184 mg, 0,48 mmol) en DMF seco (6 mL), que se había enfriado hasta 0°C y se había burbujeado N₂ a través de la misma, se añadió hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-
15 etilcarbodiimida (131,8 mg, 0,69 mmol) y una solución de 2' OAc-azitromicina (237,3 mg, 0,3 mmol) en DCM seco (3 mL) gota a gota. DMAP (61,6 mg, 0,504 mmol) se añadió a continuación a la mezcla de reacción. La suspensión se agitó en primer lugar durante 3 horas a 0°C y a continuación fue aumentando gradualmente hasta la temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con EtOAc y agua (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre K₂CO₃ y se evaporó *a vacío* proporcionando (325 mg) del producto del título. MS (ES) *m/z*: [MH]⁺ 1158,63.

20 Producto intermedio 38

4''-O-[6-[3-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-prop-2-iniloxi]-hexanoil]-azitromicina

Una solución del Producto intermedio 37 (325 mg, 0,28 mmol) en metanol (40 mL) se calentó a 55°C durante 12 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM: MeOH : NH₃ = 90:5:0,5) proporcionando (106 mg) del producto bruto amarillo.

MS (ES) *m/z*: [MH]⁺ 1117,08.

25 Producto intermedio 39

2'-Acetil-4''-O-[6-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-prop-2-iniloxi]-hexanoil]-claritromicina

30 Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 37, el Producto intermedio 36 (148 mg, 0,38 mmol) y 2' OAc-claritromicina (233 mg, 0,3 mmol) en DCM seco (3 mL) proporcionaba el producto del título (302 mg).

35 Producto intermedio 40

4''-O-[6-[3-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-prop-2-iniloxi]-hexanoil]-claritromicina

40 Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 38, el Producto intermedio 39 (302 mg, 0,26 mmol) proporcionó el producto del título como un sólido amarillo (78 mg).

45 MS (ES) *m/z*: [MH]⁺ 1115,55.

45 Producto intermedio 41

2'-Acetil-4''-O-[6-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-prop-2-iniloxi]-hexanoil]-11-O-Me-azitromicina

50 Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 37, el Producto intermedio 36 (280 mg, 0,73 mmol) y 2' OAc-11-O-Me-azitromicina (Kobrehel y col., *J. Antibiotics*, **1982**, *45*, 527) (489 mg, 0,61 mmol) en DCM seco (5 mL), proporcionó el producto del título (250 mg).

55 Producto intermedio 42

4''-O-[6-[3-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-prop-2-iniloxi]-hexanoil]-11-O-Me-azitromicina

60 Empleando un procedimiento similar al descrito en el Producto intermedio 38, el Producto intermedio 41 (250 mg, 0,21 mmol) proporcionó el producto del título como un sólido amarillo (141 mg).

MS (ES) *m/z*: [MH]⁺ 1130,56.

Ejemplo 1

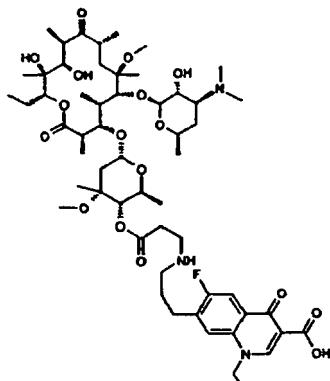
4"-*O*-(3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-etil-6-fluoro-4-oxo-7-quinolinil)propilamino]propionil)-6-*O*-metileritromicina A

5

10

15

20



a) 2'-*O*-Acetyl-4"-*O*-(3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etil-6-fluoro-4-oxo-7-quinolinil)propilamino]propionil)-6-*O*-metileritromicina A

Una mezcla del Producto intermedio 6 (0,089 g, 0,1 mmol) y del trifluoroacetato del Producto intermedio 1 (0,1 g, 0,25 mmol) en DMSO (3 mL), agua (5 gotas) y trietilamina (0,127 g, 1,25 mmol) se calentó a 80°C. Tres días después, se añadió el Producto intermedio 6 (0,089 g, 0,1 mmol) y la mezcla se calentó durante 2 días adicionales. La mezcla se enfrió, se dividió entre diclorometano y agua y la fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice, eluyendo con 0-2,5% (9:1 de MeOH/NH₃, 20 M) en diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco; ESMS *m/z* 1136 [M+H]⁺.

b) 4"-*O*-(3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-etil-6-fluoro-4-oxo-7-quinolinil)propilamino]propionil)-6-*O*-metileritromicina A

Ejemplo 1a (0,04 g, 0,035 mmol) se disolvió en metanol (5 mL) y se calentó a 50°C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró hasta obtener el compuesto del título como un sólido beis; ESMS *m/z* 1094 [M+H]⁺.

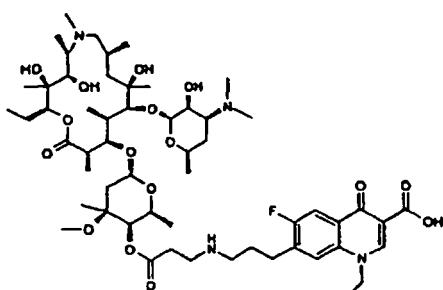
Ejemplo 2

40 *tris* Trifluoroacetato de 4"-*O*-(3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etil-6-fluoro-4-oxo-7-quinolinil)propilamino]propionil)-azitromicina

45

50

55



El Producto intermedio 1 (0,117 g, 0,34 mmol) y el Producto intermedio 5 (0,273 g, 0,34 mmol) en metanol (3 mL) se calentaron a 64°C durante una noche. La mezcla de reacción se cromatógrafió sobre gel de sílice, eluyendo con 0-10% (9:1 de MeOH/NH₃, 20 M) en diclorometano, seguido de purificación por HPLC de fase inversa, para obtener el compuesto del título como un sólido blanco; ESMS *m/z* 1095 [M+H]⁺.

60

65

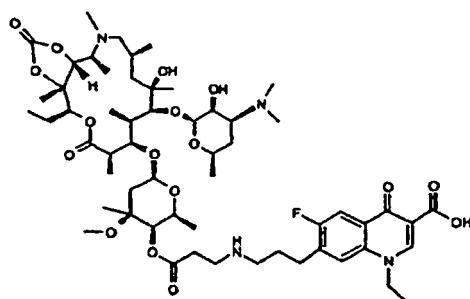
Ejemplo 3

11,12-Carbonato de 4"-*O*-(3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etil-6-fluoro-4-oxo-7-quinolinil)propilamino]propionil)-azitromicina

5

10

15



El Producto intermedio 4 (0,282 g, 0,34 mmol) y el Producto intermedio 1 (0,117 g, 0,34 mmol) en isopropanol (4 mL), agua (1 gota) y trietilamina (0,069 g, 0,68 mmol) se calentaron a 80°C. Tres días después se añadió DMSO (2 mL) y la mezcla se calentó durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó por HPLC de fase inversa, seguida de cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-5% (9:1 de MeOH/NH₃ 20 M) en diclorometano hasta obtener el compuesto del título como un sólido blanco; ESMS *m/z* 1121 [M+H]⁺.

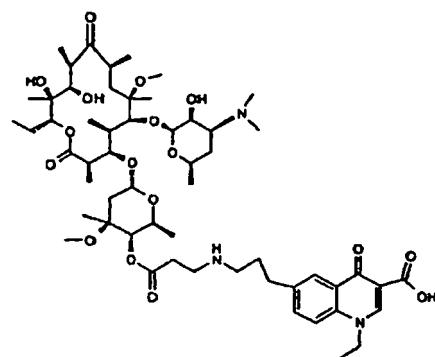
25 Ejemplo 4

4"-*O*-(3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil)-6-*O*-metileritromicina A

30

35

40



Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1a, el Producto intermedio 9 (0,120 g, 0,15 mmol) y el Producto intermedio 2 (0,058 g, 0,15 mmol) proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanco; ¹H RMN *δ* (CDCl₃) *inter alia* 4,99 (1H, d, *J* = 5,0 Hz), 5,6 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,57 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,69 (1H, d x d, *J* = 2,1 & 8,7 Hz), 8,37 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,77 (1H, s); ESMS *m/z* 1076 [M+H]⁺.

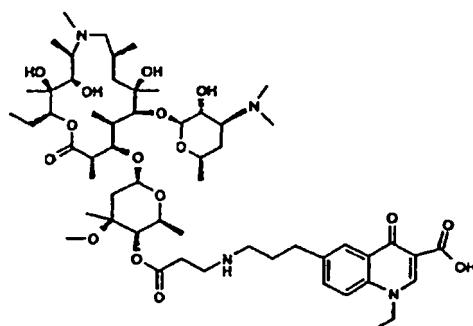
Ejemplo 5

50 4"-*O*-(3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil)-azitromicina

55

60

65



Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1a, el Producto intermedio 5 y el Producto intermedio 2e (0,082 g, 0,26 mmol) proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanco; ESMS *m/z* 1077 [M+H]⁺.

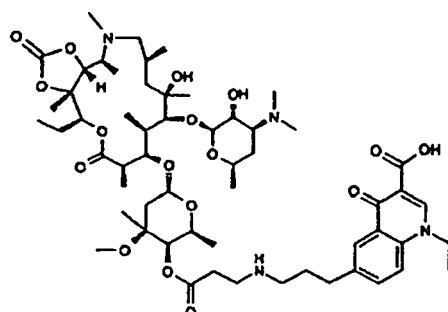
Ejemplo 6

11,12-Carbonato de 4"-*O*-(3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil)-azitromicina

5

10

15



Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1a, el Producto intermedio 4 (0,216 g, 0,26 mmol) y el Producto intermedio 2e (0,082 g, 0,26 mmol) proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanco; ^1H RMN δ (CD_3OD) *inter alia* 4,85 (1H, d, J = 6,0 Hz), 5,09 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,30 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,84 (1H, s); ESMS m/z 1103 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

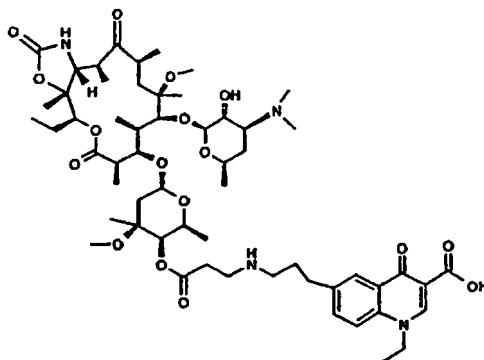
25 Ejemplo 7

Sal diformiato de 11,12-carbamato de 4"-*O*-(3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil)-6-*O*-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A

30

35

40



45 a) 11,12-Carbamato de 4"-*O*-(3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil-2'-*O*-acetil-6-*O*-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A

Empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a, el Producto intermedio 8 (0,108 g, 0,125 mmol) y el Producto intermedio 2e proporcionaron, después de una cromatografía, el compuesto del título como un sólido blanco; ESMS m/z 1143 [$\text{M}+\text{H}]^+$. También se aisló el éster metílico de 11,12-carbamato de 4"-*O*-(3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil-2'-*O*-acetil-6-*O*-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A, obtenido como un sólido blanco; ESMS m/z 1157 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

55 b) Sal diformiato de 11,12-carbamato de 4"-*O*-(3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil-6-*O*-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A

Empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1b, el Ejemplo 7a se convirtió en el compuesto del título. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó un sólido blanco; ^1H RMN δ (CD_3OD) *inter alia* 4,98 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,05 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,84 (1H, d x d, J = 2,0 & 9,2 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,36 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,97 (1H, s); ESMS m/z 1102 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

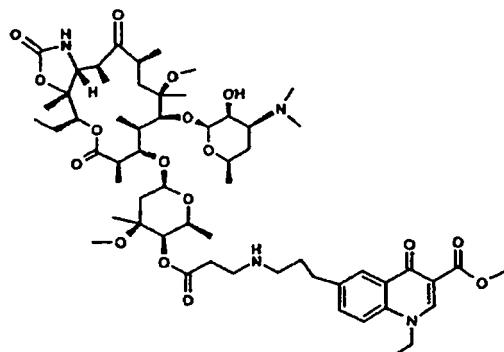
65

Ejemplo 8

Sal diinformato del éster metílico de 11,12-carbamato de 4"-O-[3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etyl-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A

5

10



15

20

Empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1b, el éster metílico de 11,12-carbamato de 4"-O-[3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etyl-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]-2'-O-acetyl-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A obtenido en el Ejemplo 7a, se convirtió en el compuesto del título. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó un sólido blanco; ESMS m/z 1116 [M+H]⁺.

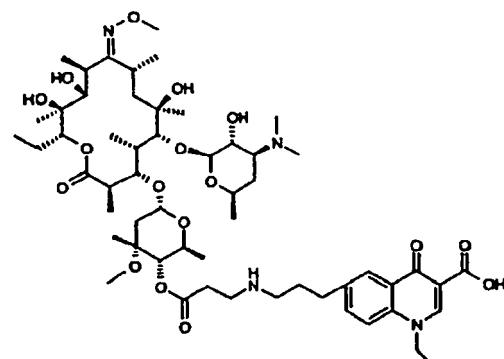
25

Ejemplo 9

4"-O-[3-[4-(3-Carboxi-1-etyl-1,4-dihidro-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]-(9E)-O-metoximino eritromicina A

30

35



40

45

Empleando un procedimiento similar al descrito para la preparación del Ejemplo 1b, el Producto intermedio 12 (0,14 g, 0,12 mmol) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. ESMS m/z 1091 [MH]⁺.

50

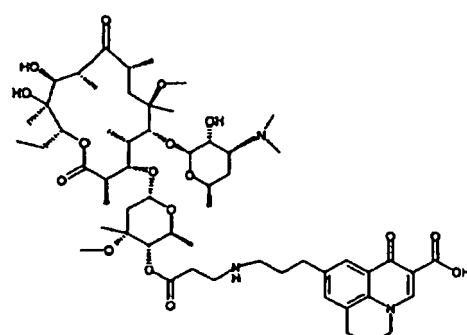
Ejemplo 10

4"-O-[3-[4-(2-Carboxi-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]-1-oxo-9-quinolinil)propilamino]propionil]-6-O-metil eritromicina A

55

60

65

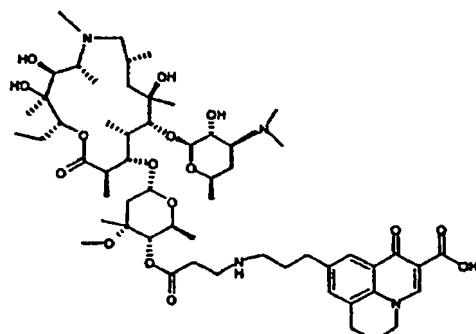


Una mezcla del Producto intermedio 9 (0,116 g, 0,145 mmol) y el Producto intermedio 19 (0,116 g, 0,29 mmol) en DMSO (1 mL), agua (1 gota) y trietilamina (0,13 μ L, 0,9 mmol) se calentó a 80°C. Dos días después, se enfrió la mezcla y se sometió a purificación con Mass Directed Auto Prep, seguido de cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-5% (9:1 de MeOH/NH₃ 20 M) en diclorometano para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

5 ESMS *m/z* 1089 (MH⁺). RMN (MeOD-*d*₄) δ 8,70 (s, 1H), 8,07 (bs, 1H), 7,55 (bs, 1H), 5,13 (dd, 1H), *inter alia*.

Ejemplo 11

10 *Sal tris formiato de 4"-O-[3-[4-(2-carboxi-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]-1-oxo-9-quinolinil)propilamino]propionil]azitromicina*

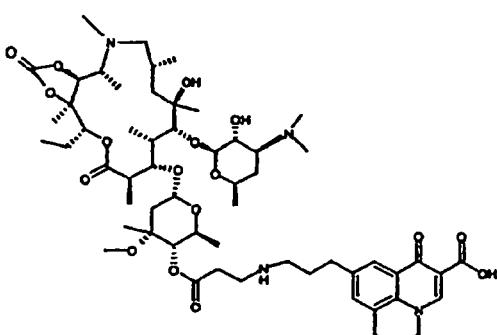


25 Una mezcla del Producto intermedio 5 (0,088 g, 0,11 mmol) y el Producto intermedio 19 (0,066 g, 0,165 mmol) en DMSO (1 mL), agua (1 gota) y trietilamina (0,072 μ L, 0,49 mmol) se calentó a 80°C durante una noche. La mezcla se enfrió y se sometió a purificación con Mass Directed Auto Prep para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

30 ESMS *m/z* 1090 (MH⁺). RMN (MeOD-*d*₄) δ 8,82 (s, 1H), 8,45 (s, 3H), 8,15 (bs, 1H), 7,63 (bs, 1H), 5,10 (d, 1H), *inter alia*.

Ejemplo 12

35 *11,12-Carbonato de 4"-O-[3-[4-(2-carboxi-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]-1-oxo-9-quinolinil)propilamino]propionil]azitromicina*



40 Una mezcla del Producto intermedio 4 (0,120 g, 0,145 mmol) y el Producto intermedio 19 (0,116 g, 0,29 mmol) en DMSO (1 mL), agua (1 gota) y trietilamina (0,13 μ L, 0,9 mmol) se calentó a 80°C. Dos días después, se enfrió la mezcla y se sometió a purificación con Mass Directed Auto Prep, seguido de cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-5% (9:1 de MeOH/NH₃ 20 M) en diclorometano para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

45 ESMS *m/z* 1116 (MH⁺). RMN (CDCl₃) δ 8,65 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 5,10 (d, 1H), *inter alia*.

50

65

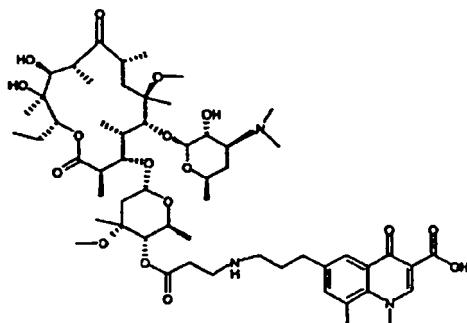
Ejemplo 13

Sal bis formiato de 4"-O-[3-[4-(5-carboxi-1,2-dihidro-6H-pirrolo[3,2,1-ij]-6-oxo-8-quinolinil)propilamino]propionil]-6-O-metil eritromicina A

5

10

15



20 Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 10, una mezcla del Producto intermedio 9 (0,160 g, 0,2 mmol) y el Producto intermedio 27 (0,094 g, 0,24 mmol), DMSO (1 mL), agua (1 gota) y trietilamina (0,104 μ L, 0,72 mmol), proporcionó después de la purificación con Mass Directed Auto Prep, el compuesto del título como un sólido beis. ESMS m/z 1075 (MH^+). RMN (MeOD- d_4) δ 9,01 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 7,91 (bs, 1H), 7,67 (bs, 1H), 5,15 (dd, 1H), *inter alia*.

25

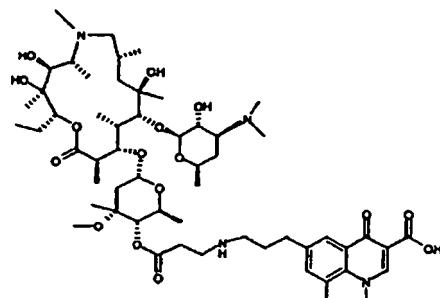
Ejemplo 14

Sal tris formiato de 4"-O-[3-[4-(5-carboxi-1,2-dihidro-6H-pirrolo[3,2,1-ij]-6-oxo-8-quinolinil)propilamino]propionil]azitromicina

30

35

40



45 Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 11, una mezcla del Producto intermedio 5 (0,051 g, 0,063 mmol), el Producto intermedio 27 (0,039 g, 0,1 mmol), DMSO (2 mL), agua (1 gota) y trietilamina (0,300 μ L, 2,04 mmol), proporcionaron después de la purificación con Mass Directed Auto Prep, el compuesto del título como un sólido blanco. ESMS m/z 1076 (MH^+). RMN (MeOD- d_4) δ 9,0 (s, 1H), 8,39 (s, 3H), 7,91 (bs, 1H), 7,67 (bs, 1H), 5,10 (d, 1H), *inter alia*.

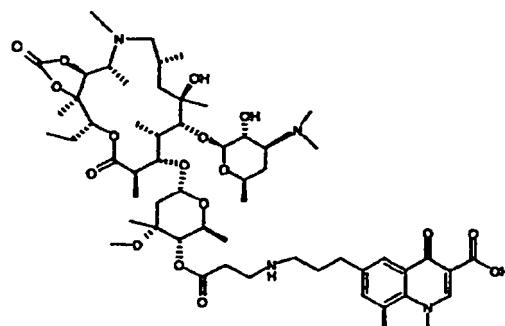
50 Ejemplo 15

Sal tris formiato de 11,12-carbonato de 4"-O-[3-[4-(5-carboxi-1,2-dihidro-6H-pirrolo[3,2,1-ij]-6-oxo-8-quinolinil)propilamino]propionil]azitromicina

55

60

65

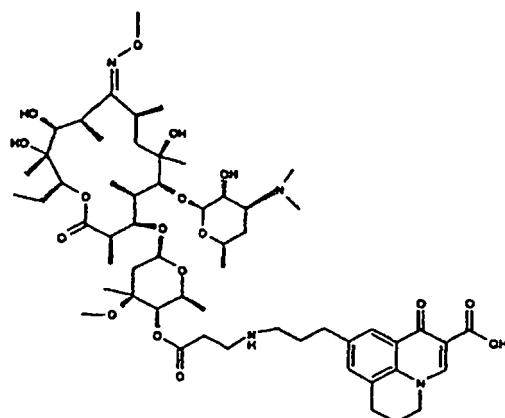


ES 2 278 319 T3

Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 12, una mezcla del Producto intermedio 4 (0,1 g, 0,2 mmol), el Producto intermedio 27 (0,094 g, 0,24 mmol), DMSO (1 mL), agua (1 gota) y trietilamina (0,104 μ L, 0,72 mmol), proporcionaron después de la purificación con Mass Directed Auto Prep, el compuesto del título como un sólido beis. ESMS m/z 1102 (MH^+). RMN (MeOD- d_4) δ 8,93 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,39 (s, 3H), 7,66 (s, 1H), 5,09 (d, 1H), *inter alia*.

5 Ejemplo 16

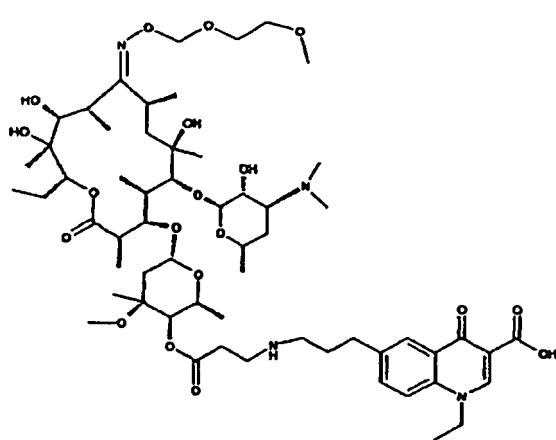
10 *Bisformiato de 4"-O-[3-[4-(2-carboxi-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ii]-1-oxo-9-quinolinil)propilamino]propionil]-(9E)-O-metoximino eritromicina A*



30 Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1a, el Producto intermedio 10c y el Producto intermedio 19, proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanco; ESMS 1104 m/z $[M+H]^+$.

Ejemplo 17

35 *Bisformiato de 4"-O-[3-[4-(3-carboxi-1-ethyl-1,4-dihidro-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]-(9E)-O-({[2-(metiloxi)ethyl]oxi}metanoximino eritromicina A*



55 Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1a, el Producto intermedio 28c y el Producto intermedio 2, proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanco; ESMS m/z 1166 $[M+H]^+$.

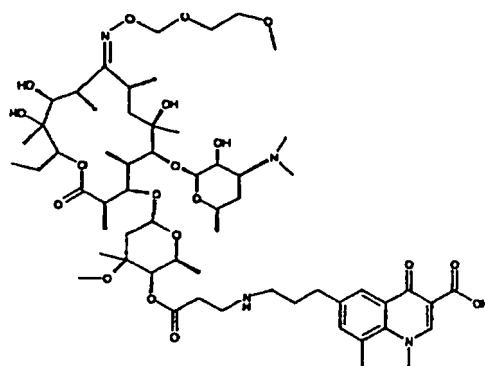
60

65

Ejemplo 18

5 *Bisformiato de 4"-O-[3-[4-(2-carboxi-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]-1-oxo-9-quinolinil)propilamino]propionil]-(9E)-O-({[2-(metiloxi)etil]oxi}metanoximino eritromicina A*

10



15

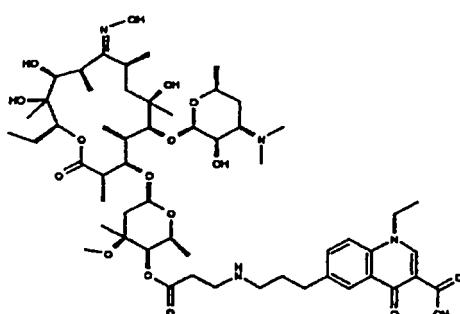
20

Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1a, el Producto intermedio 28c y el Producto intermedio 19, proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanco; ESMS m/z 1178 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 19

4"-O-[3-[4-(3-Carboxi-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]-(9E)-O-hidroximino eritromicina A

30



35

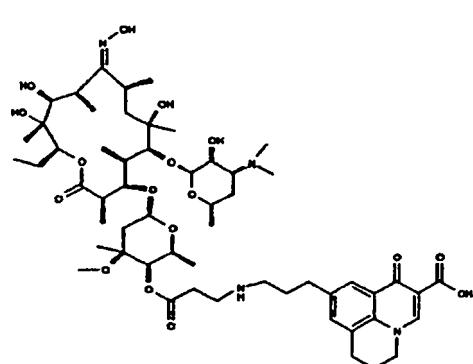
40

Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1a, el Producto intermedio 29b y el Producto intermedio 2 proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanco; ESMS m/z 1078 [M+H]⁺.

45 Ejemplo 20

4"-O-[3-[4-(2-Carboxi-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]-1-oxo-9-quinolinil)propilamino]propionil]-(9E)-O-hidroximino eritromicina A

50



55

60

65

Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1a, el Producto intermedio 29c y el Producto intermedio 19, proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanco; ESMS m/z 1090 [M+H]⁺.

Procedimiento general para la preparación de ésteres del Ejemplo 4

Los compuestos del título se prepararon tal y como se describe en el Ejemplo 1a a partir del Producto intermedio 9 (0,54 g, 0,64 mmol) y el éster de ácido quinolón 3-carboxílico, el Producto intermedio 30(a-p) (1,28 mmol). Una vez completada la reacción, tal y como se determina por LC/MS, la reacción se enfrió y se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó hasta obtener el producto bruto. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano que contenía una concentración creciente de metanol/hidróxido de amonio (de 0 a 10%), proporcionó los compuestos descritos a continuación.

10 Ejemplo 21

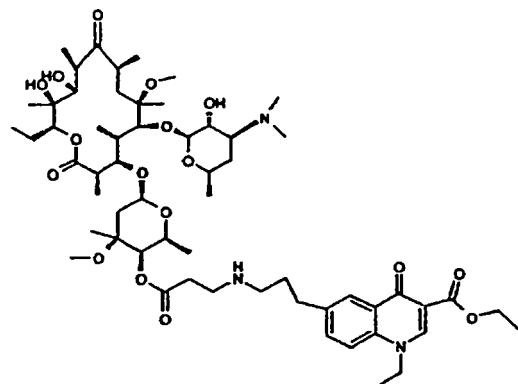
Éster etílico de 4"-O-[3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]-6-O-metileritromicina A

15

20

25

30



ESMS m/z 1105 [MH $^+$].

35

Ejemplo 22

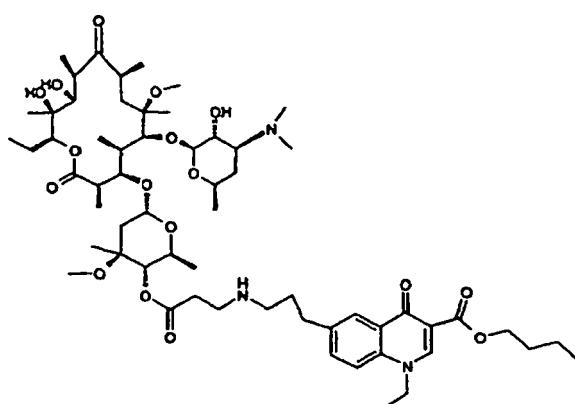
Éster n-butílico de 4"-O-[3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]-6-O-metileritromicina A

40

45

50

55



ESMS m/z 1133 [MH $^+$].

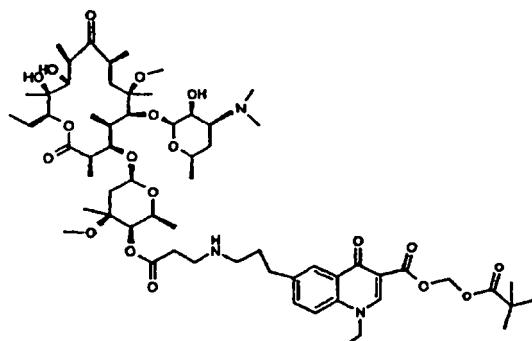
60

65

Ejemplo 23

5 *Éster pivaloiloximetílico de 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A*

10



15

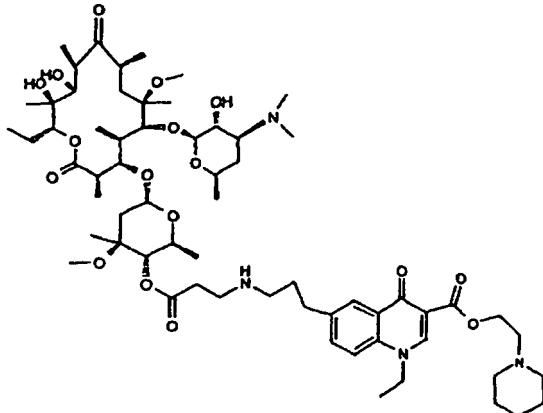
20

ESMS m/z 1191 [MH $^+$].

Ejemplo 24

25 *Éster 2-(1-N-piperidinil)etílico de 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A*

30



35

40

ESMS m/z 1188 [MH $^+$].

45

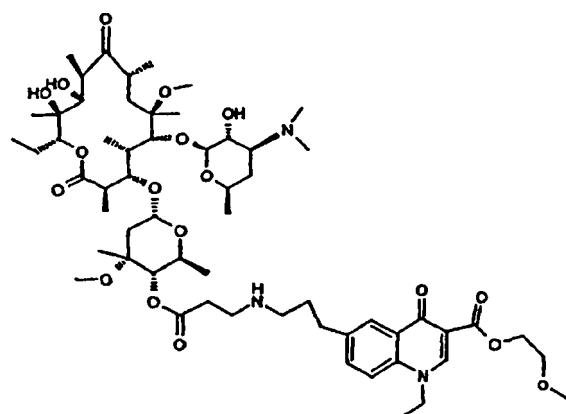
Ejemplo 25

50 *Éster 2-metoxietílico de 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A*

55

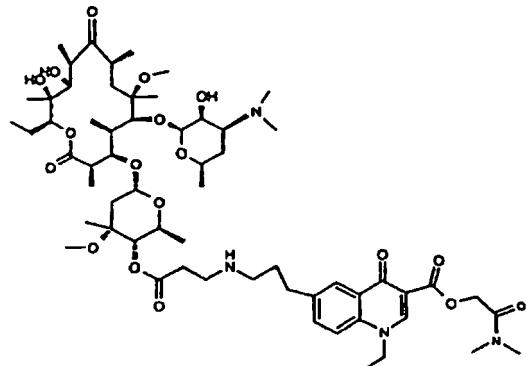
60

65

ESMS m/z 1135 [MH $^+$].

Ejemplo 26

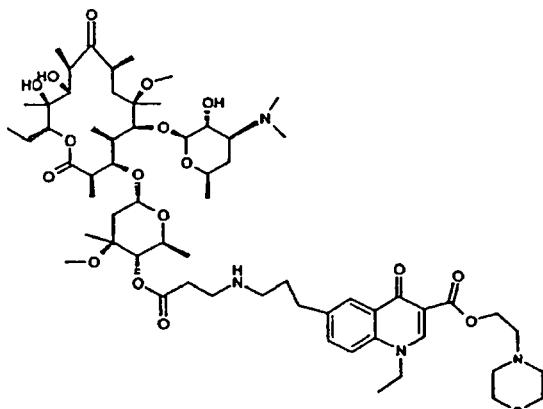
5 *Éster 2-(N,N-dimetilaminocarbonil)metílico de 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A*



10 20 ESMS m/z 1162 [MH $^+$].

Ejemplo 27

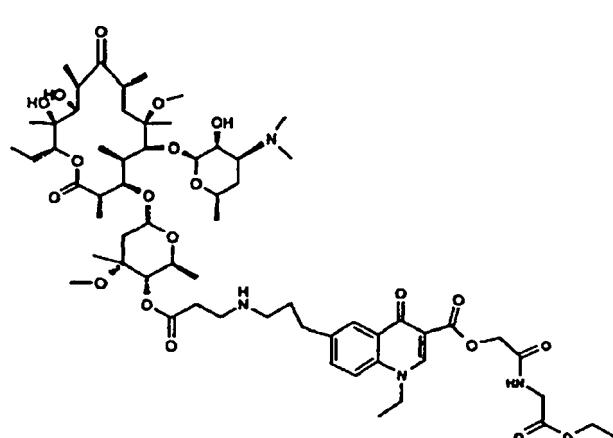
25 *Éster 2-(1-N-morfilín)etílico de 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A*



30 40 ESMS m/z 1140 [MH $^+$].

Ejemplo 28

45 50 *Éster 2-(etoxi)-2-oxoetilaminocarbonil)etílico de 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A*



55 60 65 ESMS m/z 1220 [MH $^+$].

ES 2 278 319 T3

Ejemplo 29

Éster *i*-propílico de 4"-*O*-(3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etyl-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil)-6-*O*-metile-ritromicina A

5

10

15

20

ESMS m/z 1119 [MH $^+$].

Ejemplo 30

25 Éster *i*-butílico de 4"-*O*-(3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etyl-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil)-6-*O*-metileritromicina A

30

35

40

ESMS m/z 1134 [MH $^+$].

Ejemplo 31

45 Éster alílico de 4"-*O*-(3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etyl-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil)-6-*O*-metileritromicina A

50

55

60

65

ESMS m/z 1,117 [MH $^+$].

ES 2 278 319 T3

Ejemplo 32

Éster ciclopripilmetílico de 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A

5

10

15

20

ESMS m/z 1131 [MH $^+$].

Ejemplo 33

25 Éster 3-butenílico de 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A

30

35

40

ESMS m/z 1131 [MH $^+$].

45 Ejemplo 34

Éster 2-butínílico de 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A

50

55

60

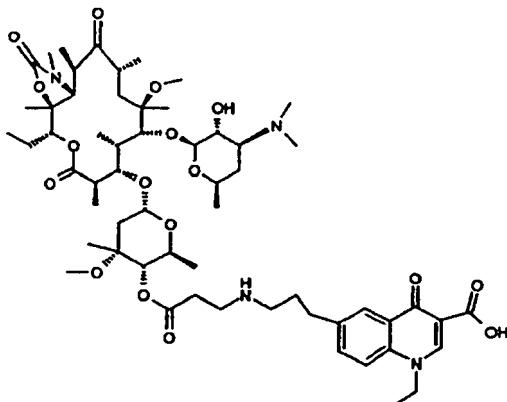
65

ESMS m/z 1129 [MH $^+$].

Ejemplo 35

Sal diinformato de 11,12-carbamato de 4"-O-[3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etyl-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-aminometil-eritromicina A

5

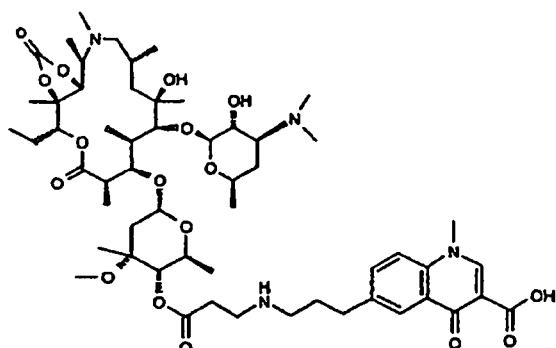


25 Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1a, el Producto intermedio 2 (0,090 g, 0,23 mmol) y el Producto intermedio 31 (S. Alihodzic y col., documento de patente WO 03/042228) (0,103 g, 0,23 mmol) proporcionaron después de cromatografía, metanolisis del 2'OAc, seguido de cromatografía, el compuesto del título como un sólido crema; ESMS m/z 1116 [MH^+].

30 Ejemplo 36

11,12-Carbonato de 4"-O-3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-metil-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]-azitromicina

35



50

Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1a, el Producto intermedio 31e y el Producto intermedio 4, proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanco; ESMS 1090 m/z [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

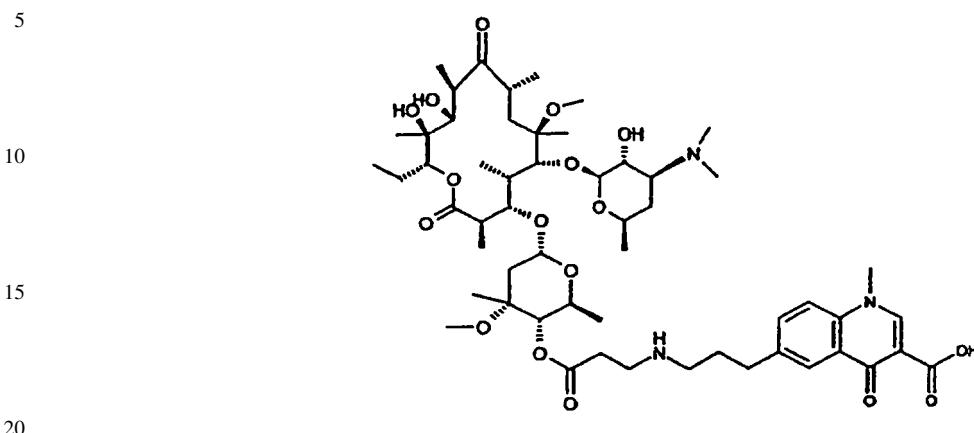
55

60

65

Ejemplo 37

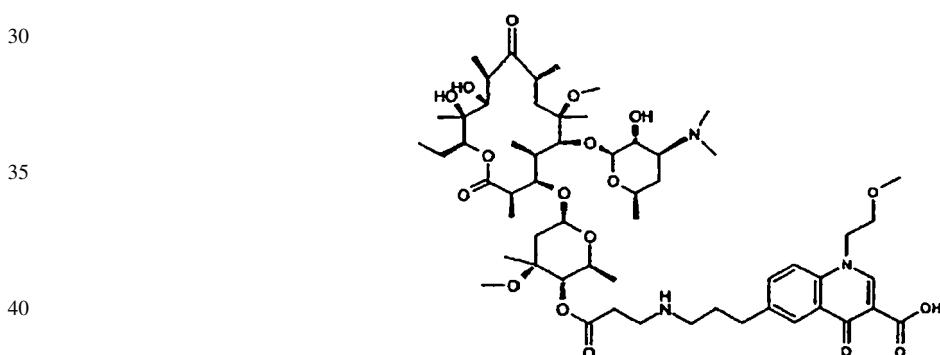
4"-O-[3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-metil-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]-6-O-metileritromicina A



Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1a, el Producto intermedio 32c y el Producto intermedio 9, proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanco; ESMS 1063 m/z [M+H]⁺.

Ejemplo 38

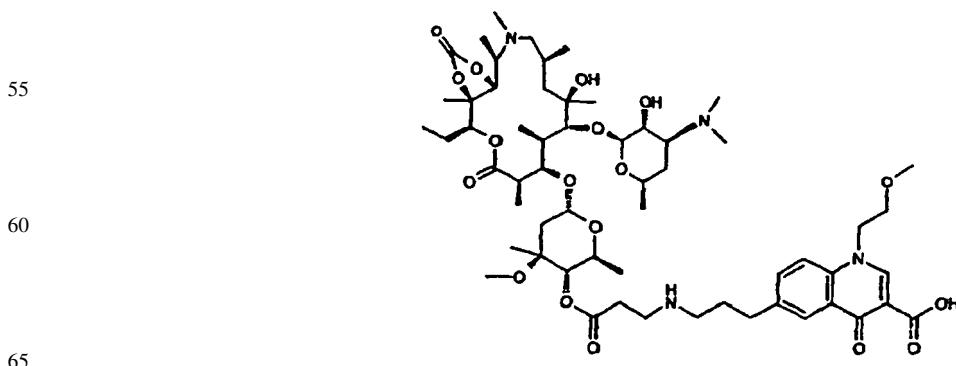
4"-O-[3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-(2-metoxietil)-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]-6-O-metileritromicina A



Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1a, el Producto intermedio 32c y el Producto intermedio 9, proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanco; ESMS 1107 m/z [M+H]⁺.

Ejemplo 39

11,12-Carbonato de 4"-O-[3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-(2-metoxietil)-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]-azitromicina

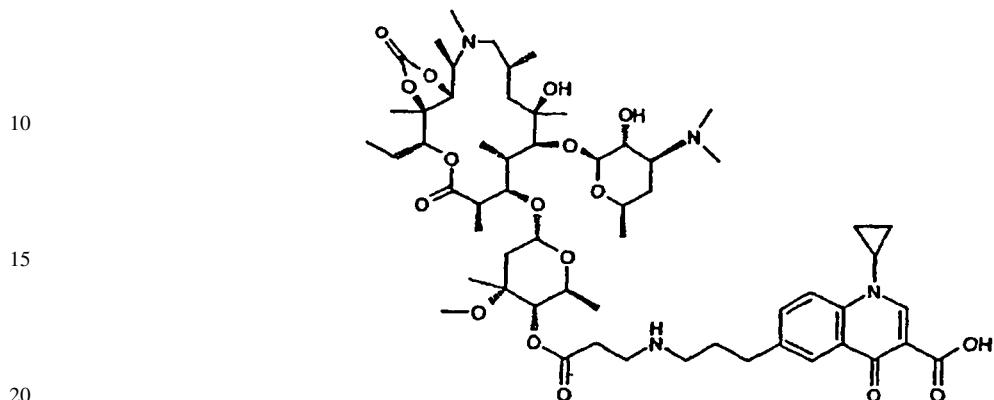


Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1a, el Producto intermedio 32c y el Producto intermedio 4, proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanco; ESMS 1134 m/z [M+H]⁺.

Ejemplo 40

Sal triformiato de 11,12-carbonato de 4"-*O*-[3-{3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-ciclopropil-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]-azitromicina

5



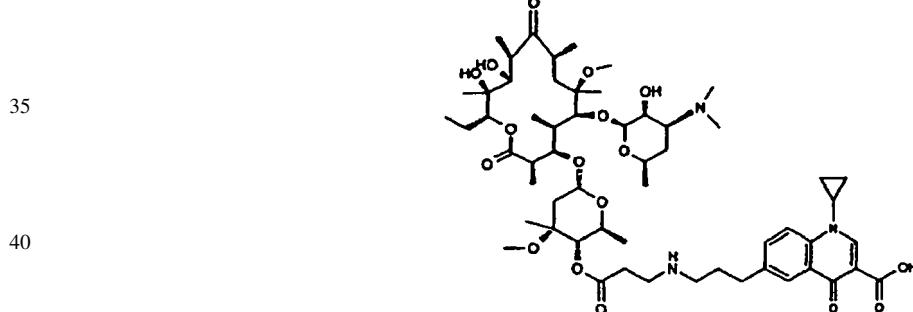
Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1a, el Producto intermedio 33d y el Producto intermedio 4 proporcionaron, después de chromatografiar, el compuesto del título como un sólido crema; ESMS 1116 m/z $[M+H]^+$.

25

Ejemplo 41

Diformiato de 4"-*O*-[3-{3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-ciclopropil-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]-6-*O*-metileritromicina A

30



Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1a, el Producto intermedio 33d y el Producto intermedio 9 proporcionaron, después de chromatografiar, el compuesto del título como un sólido marrón; ESMS 1089 m/z $[M+H]^+$.

45

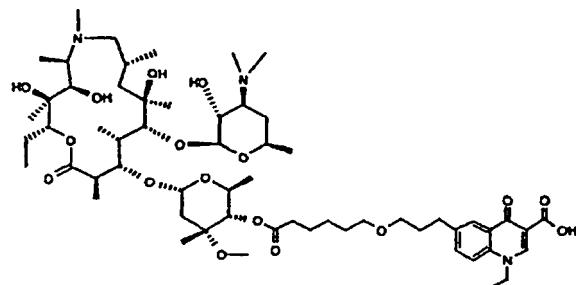
Ejemplo 42

4"-*O*-{6-[3-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-hexanoil}-azitromicina

50

55

60



La hidrogenación del Producto intermedio 38 (106 mg, 0,095 mmol) en etanol (15 mL) con 10% de Pd/C (14 mg) en un aparato Parr, a 5 bar durante 20 horas, proporcionó el producto del título (51 mg).

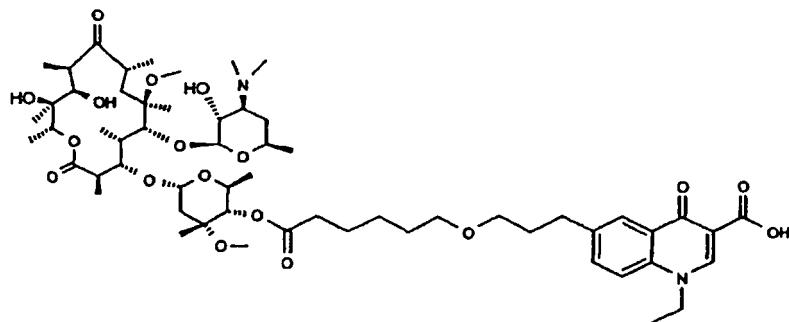
65

MS (ES) m/z : $[MH]^+$ 1120,68.

Ejemplo 43

4"-*O*-(6-[3-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-hexanoil)-claritromicina

5



10

15

La hidrogenación del Producto intermedio 40 (44 mg, 0,04 mmol) en etanol (15 mL) con 10% de Pd/C (20 mg) en un aparato Parr, a 5 bar durante 20 horas, proporcionó el producto del título (41 mg).

MS (ES) *m/z*: [MH]⁺ 1119,5.

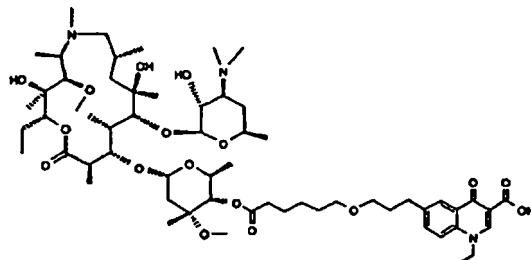
Ejemplo 44

25

4"-*O*-(6-[3-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-hexanoil)-11-*O*-metil-azitromicina

30

35



La hidrogenación del Producto intermedio 42 (55 mg, 0,05 mmol) en etanol (20 mL) con 10% de Pd/C (25 mg) en un aparato Parr, a 5 bar durante 20 horas, proporcionó el producto del título (50 mg).

MS (ES) *m/z*: [MH]⁺ 1134,51.

Datos biológicos

45

Usando un método convencional de dilución de caldo en microtitulación, se sometió a ensayo la actividad antibacteriana de los compuestos. Los compuestos de los ejemplos anteriores dieron concentraciones mínimas inhibidoras (MIC) menores de 1 microgramo por mililitro frente a las cepas resistentes a eritromicina y sensibles a eritromicina de *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*.

50

Además, se determinó la MIC ($\mu\text{g/mL}$) de los compuestos del ensayo frente a diversos organismos que incluyen:

S. aureus Smith ATCC 13709, *S. pneumoniae* SP030, *S. pyogenes* 3565, *E. faecalis* ATCC 29212, *H. influenzae* ATCC 49247, *M. catarrhalis* ATCC 23246.

55

Los Ejemplos 1-4, 6 y 8 tienen una MIC $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ frente a *S. aureus* Smith ATCC 13709, *S. pneumoniae* SP030, *S. pyogenes* 3565 y *E. faecalis* ATCC 29212.

60

Los Ejemplos 3, 4, 6 y 7 tienen una MIC $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ frente a *H. influenzae* ATCC 49247 y *M. catarrhalis* ATCC 23246.

Los Ejemplos 4-8 tienen una MIC $\leq 0,25 \mu\text{g/mL}$ frente a cepas resistentes a la eritromicina de *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*.

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

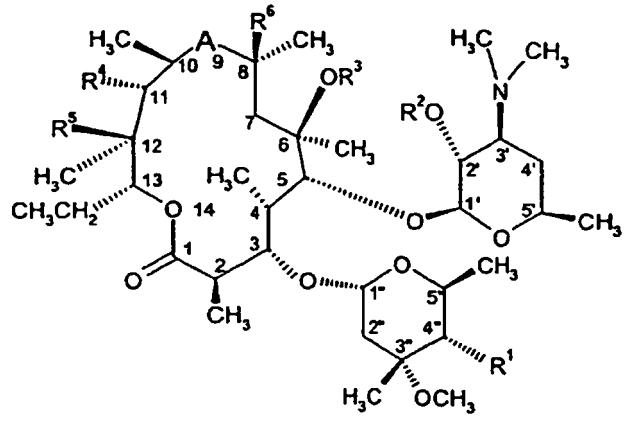
5

10

15

20

25 en la que



30

A es un radical bivalente seleccionado entre $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{CH}(\text{NR}^8\text{R}^9)-$ y $-\text{C}(\text{=NR}^{10})-$;

R¹ es $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_d\text{XR}^{11}$;

35

R² es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

35

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o alquenilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros;

35

R⁴ es hidroxi, alqueniloxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido con heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros, o alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆ o $-\text{O}(\text{CH}_2)_e\text{NR}^7\text{R}^{12}$,

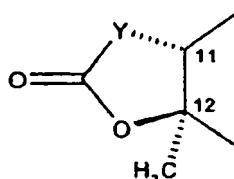
40

R⁵ es hidroxi, o

40

R⁴ y R⁵ tomados junto con los átomos pertinentes forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:

50



en donde

55

Y es un radical bivalente seleccionado entre $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CN})-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^{13})-$ y $-\text{CH}(\text{SR}^{13})-$;

55

R⁶ es hidrógeno o flúor;

60

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

60

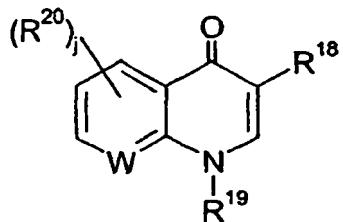
cada uno de R⁸ y R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, $-\text{C}(\text{=NR}^{10})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, o

R⁸ y R⁹ juntos forman $=\text{CH}(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_f\text{arilo}$, $=\text{CH}(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_f\text{heterociclico}$, $=\text{CR}^{14}\text{R}^{15}$ o $=\text{C}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, en donde los grupos alquilo, arilo y heterociclico están opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos seleccionados independientemente a partir de R¹⁶;

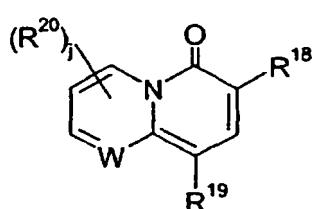
65

R¹⁰ es $-\text{OR}^{17}$, alquilo C₁₋₆, $-(\text{CH}_2)_g\text{arilo}$, $-(\text{CH}_2)_g\text{heterociclico}$ o $-(\text{CH}_2)_h\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OR}^7$, en donde cada grupo R¹⁰ está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente a partir de R¹⁶;

5 R¹¹ es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



15



20 R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

25 R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

30 cada uno de R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

35 R¹⁶ es halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, -C(O)R²¹, -C(O)OR²¹, -OC(O)R²¹, -OC(O)OR²¹, -NR²²C(O)R²³, -C(O)NR²²R²³, -NR²²R²³, hidroxi, alquilo C₁₋₆, -S(O)_kalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_marilo o -(CH₂)_mheteroarilo, en donde el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre -NR¹⁴R¹⁵, halógeno y -OR¹⁴, y los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con hasta cinco grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁴, -OC(O)OR²⁴, -NR²⁵C(O)R²⁶, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²⁵R²⁶, hidroxi, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

40 R¹⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₃₋₆ o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, en donde los grupos alquilo, cicloalquilo, alquenilo y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, -OR²⁷, -S(O)_nR²⁷, -NR²⁷R²⁸, -CONR²⁷R²⁸, halógeno y ciano;

45 R¹⁸ es hidrógeno, -C(O)OR²⁹, -C(O)NHR²⁹, -C(O)CH₂NO₂ o -C(O)CH₂SO₂R⁷;

R¹⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con hidroxi o alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ o sustituido opcionalmente con fenilo o bencilo;

50 R²⁰ es halógeno, alquilo C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) o -N(alquilo C₁₋₄)₂;

R²¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, -(CH₂)_parilo o -(CH₂)_pheteroarilo;

55 cada uno de R²² y R²³ es independientemente hidrógeno, -OR¹⁴, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_qarilo o -(CH₂)_qheterociclico;

R²⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, -(CH₂)_rarilo o -(CH₂)_rheteroarilo;

60 cada uno de R²⁵ y R²⁶ es independientemente hidrógeno, -OR¹⁴, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_sarilo o -(CH₂)_sheterociclico;

cada uno de R²⁷ y R²⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;

R²⁹ es hidrógeno,

65 alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo o alcoxi C₁₋₄, -C(O)alquilo C₁₋₆, -C(O)Oalquilo C₁₋₆, -OC(O)alquilo C₁₋₆, -OC(O)Oalquilo C₁₋₆, -C(O)NR³²R³³, -NR³²R³³ y fenilo opcionalmente sustituido con nitro o -C(O)Oalquilo C₁₋₆,

-(CH₂)_wcicloalquilo C₃₋₇,

-(CH₂)_wheterociclilo,

5 -(CH₂)_wheteroarilo,

-(CH₂)_warilo,

10 alquenilo C₃₋₆, o

alquinilo C₃₋₆;

15 R³⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo opcionalmente sustituido o bencilo opcionalmente sustituido, acetilo o benzoilo;

R³¹ es hidrógeno o R²⁰, o R³¹ y R¹⁹ se unen para formar el radical bivalente -O(CH₂)₂- o -(CH₂)₁-;

20 cada uno de R³² y R³³ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con fenilo, o -C(O)Oalquilo C₁₋₆, o

R³² y R³³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

25 X es -U(CH₂)_v-;

U es un radical divalente seleccionado entre -N(R³⁰)-, -O-, -S(O)_z-, -N(R³⁰)C(O)-, -C(O)N(R³⁰)- y -N[C(O)R³⁰]-;

W es -C(R³¹)- o un átomo de nitrógeno;

30 d es un número entero de 1 a 5;

e es un número entero de 2 a 4;

cada uno de f, g, h, m, p, q, r, s y w es independientemente un número entero de 0 a 4;

35 i es un número entero de 1 a 6;

cada uno de j, k, n y z es independientemente un número entero de 0 a 2;

40 t es 2 ó 3;

v es un número entero de 1 a 8;

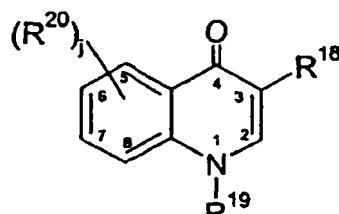
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es -C(O)-.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde X es -N(R³⁰)(CH₂)_v-.

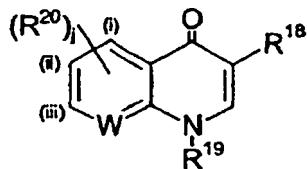
50 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde d es 2.

55 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹¹ es un grupo heterocíclico de la siguiente fórmula:



60 65 en la que el grupo heterocíclico se une en la posición 6 ó 7 y j, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ son como se han definido en la reivindicación 1.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R¹¹ es un grupo heterocílico con la siguiente fórmula:



en donde W es -C(R³¹)- en donde R³¹ y R¹⁹ están unidos para formar el radical bivalente -O(CH₂)₂- o -(CH₂)_t- y dicho grupo heterocíclico se une en la posición (i), (ii) o (iii) y j, R¹⁸ y R²⁰ son como se ha definido en la reivindicación 1.

15 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, tal y como se ha definido en uno cualquiera de los Ejemplos 1 a 44, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto seleccionado entre:

20 4"-O-[3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]-6-O-metileritromicina A;

11,12-carbonato de 4"-O-[3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]-azitromicina;

25 11,12-carbamato de 4"-O-[3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A;

4"-O-[3-[4-(2-carboxi-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]-1-oxo-9-quinolinil)propilamino]propionil]-6-O-metil eritromicina A;

30 4"-O-[3-[4-(3-carboxi-1-etyl-1,4-dihidro-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]-9E-O-([2-(metiloxi)etyl]oxi}metanoximino eritromicina A;

4"-O-[3-[4-(3-carboxi-1-etyl-1,4-dihidro-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]-9E-O-hidroximino eritromicina A;

35 4"-O-[3-[4-(2-carboxi-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]-1-oxo-9-quinolinil)propilamino]propionil]-9E-O-hidroximino eritromicina A;

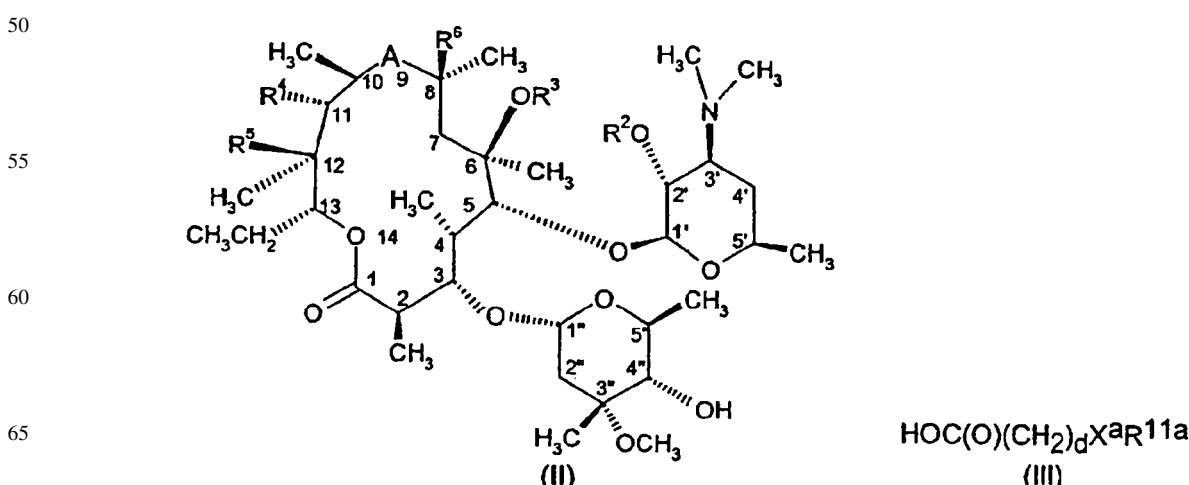
40 4"-O-[6-[3-(3-carboxi-1-etyl-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-hexanoil]-azitromicina; y

4"-O-[6-[3-(3-carboxi-1-etyl-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-hexanoil]-claritromicina;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

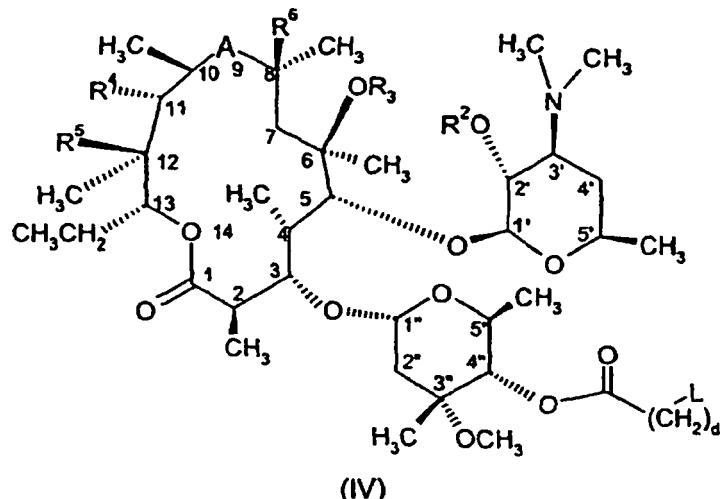
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



con un derivado activado adecuado del ácido (III), en donde X^a y R^{11a} son X y R^{11} tal y como se ha definido en la reivindicación 1 o los grupos convertibles en X y R^{11} ;

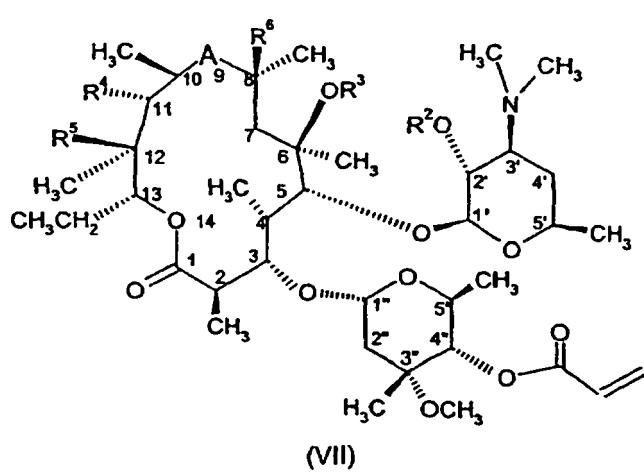
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)

5



25 con un compuesto de fórmula X^aR^{11a} (V), en donde R^{11a} es R^{11} tal y como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R^{11} y X^a es $-U(CH_2)_v-$ o un grupo convertible en $-U(CH_2)_v-$ en donde U es un grupo seleccionado entre $-N(R^{30})-$ y $-S-$, y L es un grupo saliente adecuado, para producir un compuesto de fórmula (I) en donde U es un grupo seleccionado entre $-N(R^{30})-$ y $-S-$; o

30 c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII), con un compuesto de fórmula X^aR^{11a} (V)



50 en donde R^{11a} es R^{11} tal y como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R^{11} y X^a es $-U(CH_2)_v-$ o un grupo convertible en $-U(CH_2)_v-$ en donde U es un grupo seleccionado entre $-N(R^{30})-$ y $-S-$, para producir un compuesto de fórmula (I) en donde d es 2 y U es un grupo seleccionado entre $-N(R^{30})-$ y $-S-$, y a continuación, si es necesario, someter el compuesto resultante a una o a varias de las siguientes operaciones:

55 i) retirada del grupo protector R^2

ii) conversión de X^aR^{11a} en XR^{11} y

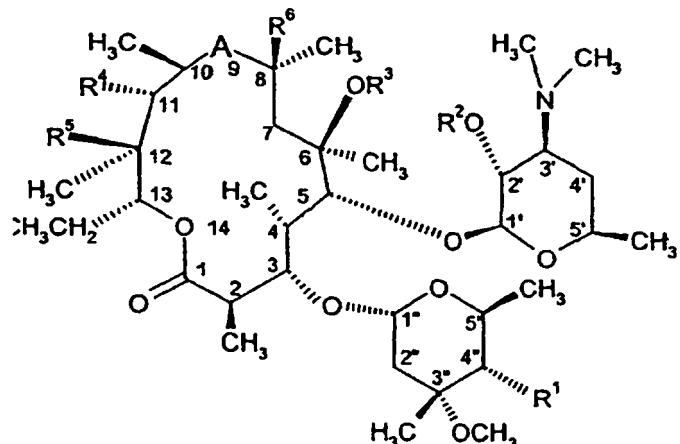
iii) conversión del compuesto resultante de fórmula (I) en un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

65 11. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento o la profilaxis de infecciones microbianas sistémicas o tópicas en un cuerpo humano o animal.

12. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un excipiente, un diluyente y/o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 13. Un compuesto de fórmula (IA):



en la que

30 A es un radical bivalente seleccionado entre $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{CH}(\text{NR}^8\text{R}^9)-$ y $-\text{C}(\text{=NR}^{10})-$;

R^1 es $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_d\text{XR}^{11}$;

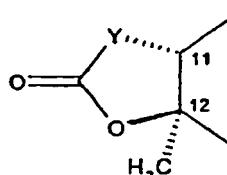
35 R^2 es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , o alquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros;

40 R^4 es hidroxi, alqueniloxi C_{3-6} opcionalmente sustituido con heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} o $-\text{O}(\text{CH}_2)_e\text{NR}^7\text{R}^{12}$,

R^5 es hidroxi, o

45 R^4 y R^5 tomados junto con los átomos pertinentes forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:



55 en donde

Y es un radical bivalente seleccionado entre $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CN})-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^{13})-$ y $-\text{CH}(\text{SR}^{13})-$;

R^6 es hidrógeno o flúor;

60 R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

cada uno de R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-\text{C}(\text{=NR}^{10})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, o

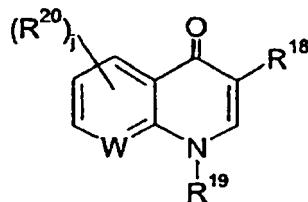
65 R^8 y R^9 juntos forman $=\text{CH}(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_f\text{arilo}$, $=\text{CH}(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_f\text{heterociclico}$, $=\text{CR}^{14}\text{R}^{15}$ o $=\text{C}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, en donde los grupos alquilo, arilo y heterociclico están opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos seleccionados independientemente a partir de R^{16} ;

R¹⁰ es -OR¹⁷, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_garilo, -(CH₂)_gheterociclico o -(CH₂)_hO(CH₂)_iOR⁷, en donde cada grupo R¹⁰ está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente a partir de R¹⁶;

R¹¹ es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:

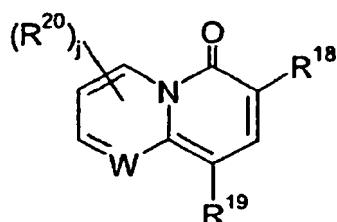
5

10



15

20



25

R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

30

R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

35

cada uno de R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

35

R¹⁶ es halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, -C(O)R²¹, -C(O)OR²¹, -OC(O)R²¹, -OC(O)OR²¹, -NR²²C(O)R²³, -C(O)NR²²R²³, -NR²²R²³, hidroxi, alquilo C₁₋₆, -S(O)_kalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_marilo o -(CH₂)_mheteroarilo, en donde el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre -NR¹⁴R¹⁵, halógeno y -OR¹⁴, y los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con hasta cinco grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁴, -OC(O)OR²⁴, -NR²⁵C(O)R²⁶, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²⁵R²⁶, hidroxi, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

40

R¹⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₃₋₆ o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, en donde los grupos alquilo, cicloalquilo, alquenilo y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, -OR²⁷, -S(O)_nR²⁷, -NR²⁷R²⁸, -CONR²⁷R²⁸, halógeno y ciano;

45

R¹⁸ es hidrógeno, -C(O)OR²⁹, -C(O)NHR²⁹ o -C(O)CH₂NO₂;

50

R¹⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con hidroxi o alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ o sustituido opcionalmente con fenilo o bencilo;

55

R²⁰ es halógeno, alquilo C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) o -N(alquilo C₁₋₄)₂;

55

R²¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, -(CH₂)_parilo o -(CH₂)_pheteroarilo;

60

cada uno de R²² y R²³ es independientemente hidrógeno, -OR¹⁴, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_qarilo o -(CH₂)_qheterociclico;

60

R²⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, -(CH₂)_tarilo o -(CH₂)_theteroarilo;

65

cada uno de R²⁵ y R²⁶ es independientemente hidrógeno, -OR¹⁴, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_sarilo o -(CH₂)_sheterociclico;

cada uno de R²⁷ y R²⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;

65

R²⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi C₁₋₄, -OC(O)alquilo C₁₋₆, -OC(O)alquilo C₁₋₆, -C(O)NR³²R³³ y -NR³²R³³, -(CH₂)_wcicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₃₋₆ o alquinilo C₃₋₆;

5 R^{30} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo opcionalmente sustituido o bencilo opcionalmente sustituido, acetilo o benzoilo;

10 R^{31} es hidrógeno o R^{20} , o R^{31} y R^{19} se unen para formar el radical bivalente $-O(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_2-$;

15 R^{32} y R^{33} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con $-C(O)O$ alquilo C_{1-6} o

20 R^{32} y R^{33} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

25 X es $-U(CH_2)_v-$;

30 U es un radical divalente seleccionado entre $-N(R^{30})-$, $-O-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^{30})C(O)-$, $-C(O)N(R^{30})-$ y $-N[C(O)R^{30}]-$;

35 W es $-C(R^{31})-$ o un átomo de nitrógeno;

40 d es un número entero de 1 a 5;

45 e es un número entero de 2 a 4;

50 cada uno de f , g , h , m , p , q , r y w es independientemente un número entero de 0 a 4;

55 i es un número entero de 1 a 6;

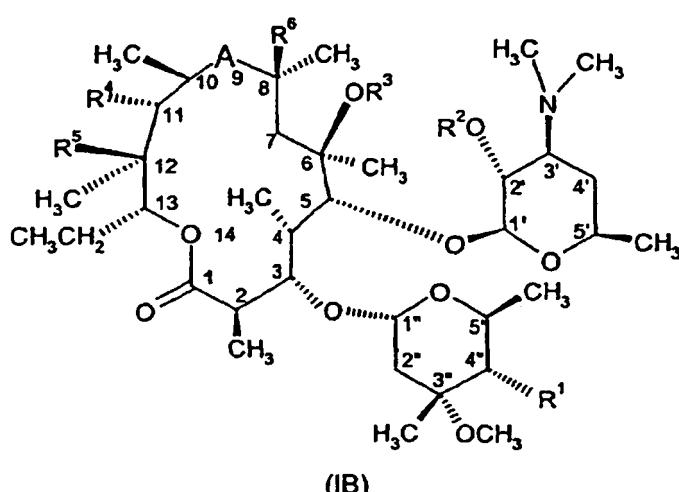
60 cada uno de j , k , n y z es independientemente un número entero de 0 a 2;

65 t es 2 ó 3;

70 v es un número entero de 2 a 8;

75 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto de fórmula (IB)



55 en la que

60 A es un radical bivalente seleccionado entre $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-N(R^7)-CH_2-$, $-CH_2-N(R^7)-$, $-CH(NR^8R^9)-$ y $-C(=NR^{10})-$;

65 R^1 es $-OC(O)(CH_2)_dXR^{11}$;

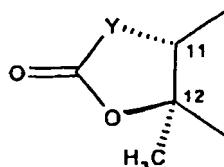
70 R^2 es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

75 R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , o alquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros;

50 R^4 es hidroxi, alqueniloxi C_{3-6} opcionalmente sustituido con heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} o $-O(CH_2)_eNR^7R^{12}$,

5 R^5 es hidroxi, o

55 R^4 y R^5 tomados junto con los átomos pertinentes forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:



15

en donde

Y es un radical bivalente seleccionado entre $-CH_2-$, $-CH(CN)-$, $-O-$, $-N(R^{13})-$ y $-CH(SR^{13})-$;

20

R^6 es hidrógeno o flúor;

25 R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

cada uno de R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-C(=NR^{10})NR^{14}R^{15}$ o $-C(O)R^{14}$, o

25

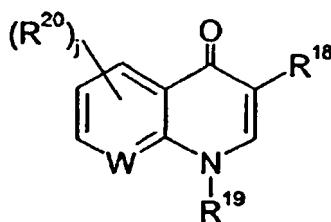
R^8 y R^9 juntos forman $=CH(CR^{14}R^{15})_f$ arilo, $=CH(CR^{14}R^{15})_f$ heterociclico, $=CR^{14}R^{15}$ o $=C(R^{14})C(O)OR^{14}$, en donde los grupos alquilo, arilo y heterociclico están opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos seleccionados independientemente a partir de R^{16} ;

30

R^{10} es $-OR^{17}$, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_g$ arilo, $-(CH_2)_g$ heterociclico o $-(CH_2)_hO(CH_2)_iOR^7$, en donde cada grupo R^{10} está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente a partir de R^{16} ;

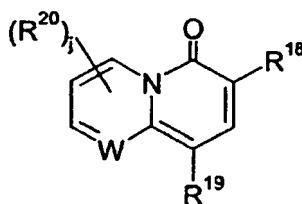
35 R^{11} es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:

35



45

o



55

R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

60

R^{13} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo seleccionado entre fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

65 cada uno de R^{14} y R^{15} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

65

R^{16} es halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, $-OC(O)OR^{21}$, $-NR^{22}C(O)R^{23}$, $-C(O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}R^{23}$, hidroxi, alquilo C_{1-6} , $-S(O)_k$ alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-(CH_2)_m$ arilo o $-(CH_2)_m$ heteroarilo, en donde el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre

ES 2 278 319 T3

-NR¹⁴R¹⁵, halógeno y -OR¹⁴, y los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con hasta cinco grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, azido,-C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁴, -OC(O)OR²⁴, -NR²⁵C(O)R²⁶, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²⁵R²⁶, hidroxi, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

5 R¹⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₃₋₆ o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, en donde los grupos alquilo, cicloalquilo, alquenilo y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, -OR²⁷, -S(O)_nR²⁷, -NR²⁷R²⁸, -CONR²⁷R²⁸, halógeno y ciano;

10 R¹⁸ es hidrógeno, -C(O)OR²⁹, -C(O)NHR²⁹ o -C(O)CH₂NO₂;

R¹⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con hidroxi o alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ o sustituido opcionalmente con fenilo o bencilo;

15 R²⁰ es halógeno, alquilo C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) o -N(alquilo C₁₋₄)₂;

R²¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, -(CH₂)_parilo o -(CH₂)_pheteroarilo;

20 cada uno de R²² y R²³ es independientemente hidrógeno, -OR¹⁴, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_qarilo o -(CH₂)_qheterociclico;

R²⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, -(CH₂)_rarilo o -(CH₂)_rheteroarilo;

25 cada uno de R²⁵ y R²⁶ es independientemente hidrógeno, -OR¹⁴, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_sarilo o -(CH₂)_sheterociclico;

cada uno de R²⁷ y R²⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;

R²⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi C₁₋₄, -OC(O)alquilo C₁₋₆ y -OC(O)Oalquilo C₁₋₆;

30 R³⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo opcionalmente sustituido o bencilo opcionalmente sustituido, acetilo o benzoilo;

R³¹ es hidrógeno o R²⁰, o R³¹ y R¹⁹ se unen para formar el radical bivalente -O(CH₂)₂- o -(CH₂)_r;

35 X es -U(CH₂)_v-;

U es un radical divalente seleccionado entre -N(R³⁰)-, -O-, -S(O)_z-, -N(R³⁰)C(O)-, -C(O)N(R³⁰)- y -N[C(O)R³⁰]-;

40 W es -C(R³¹)- o un átomo de nitrógeno;

d es un número entero de 1 a 5;

e es un número entero de 2 a 4;

45 cada uno de f, g, h, m, p, q, r y s es independientemente un número entero de 0 a 4;

i es un número entero de 1 a 6;

50 cada uno de j, k, n y z es independientemente un número entero de 0 a 2;

t es 2 ó 3;

v es un número entero de 2 a 8;

55 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

60

65