



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 275 621**

(51) Int. Cl.:

C07H 17/08 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **01271380 .6**

(86) Fecha de presentación : **20.12.2001**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1363925**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **26.11.2003**

(54) Título: **Antibióticos macrólidos.**

(30) Prioridad: **21.12.2000 GB 0031309**
01.11.2001 GB 0126277
01.11.2001 GB 0126276

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

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2007

(72) Inventor/es: **Andreotti, Daniele;**
Arista, Luca;
Biondi, Stefano;
Cardullo, Francesca;
Damiani, Frederica;
Lociuro, Sergio;
Marchioro, Carla;
Merlo, Giancarlo;
Mingardi, Anna;
Niccolai, Daniela;
Paio, Alfredo;
Piga, Elisabetta;
Pozzan, Alfonso;
Seri, Catia;
Tarsi, Luca;
Terreni, Silvia;
Tibasco, Jessica y
Ciraco, Manuela

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2007

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

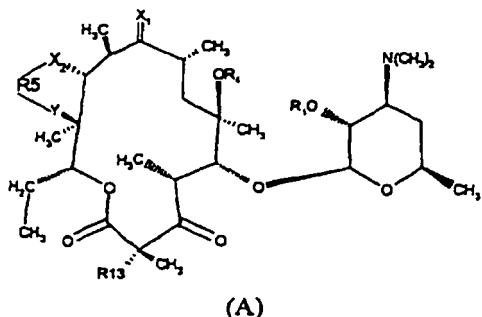
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Antibióticos macrólidos.

5 La presente invención se refiere a nuevos macrólidos semisintéticos que poseen actividad antibacteriana. Más en particular, esta invención se refiere a cetólidos de 11,12- γ -lactona, a procedimientos para prepararlos, a composiciones que los contienen, y a su empleo en medicina.

10 El documento EP 1114826 describe genéricamente, entre otros, compuestos macrólidos de fórmula (A) que poseen actividad antibacteriana



25

en los cuales R₁ es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; R₄ es, entre otros, un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, X₁ es, entre otros, oxígeno, X₂ es, entre otros, CH₂, Y es NH, O o S, R₅ es, entre otros, C(O) y R₁₃ es hidrógeno o halo.

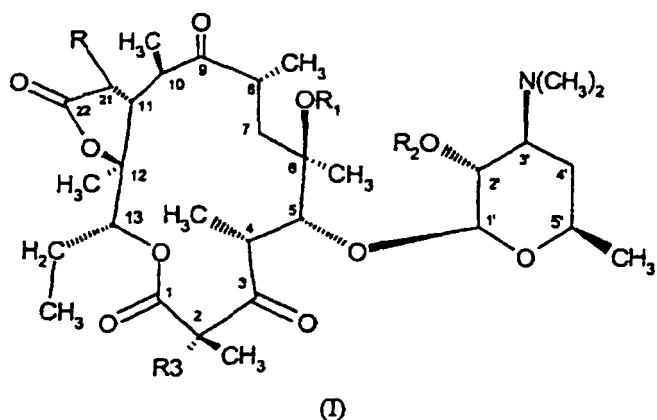
30

Los autores de la presente invención han hallado ahora nuevos cetólidos de 11,12- γ -lactona que poseen actividad antibacteriana.

35

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

35



55 en la que

R es (CH₂)_nA-X-R₄ o (CH₂)_nR₅;

60 A es un grupo seleccionado de -N(R₆)-, -N[C(O)R₆]-, -N(R₆)C(O)-, -N(R₆)S(O)₂-, N(R₆)C(O)O-, -N=C(R₆)-o-N(R₆)C(Y)N(R₇)-;

R₁ es alquilo C₁₋₆ o alquenilo C₃₋₆;

65

R₂ es hidrógeno o acilo;

R₃ es hidrógeno o halógeno;

ES 2 275 621 T3

X es un enlace, una cadena de alquíleno C₁₋₁₀, de alquenileno C₂₋₁₀ o de alquinileno C₂₋₁₀ en las que dichas cadenas están:

5 i) opcionalmente interrumpidas por un grupo radical bivalente seleccionado de -O-, -N(R₈)-, -C(O)-, -N(R₈)C(Y)N(R₉)-, -S(O)m-, -N(R₈)C(O)-, -C(O)N(R₈)-, -N(R₈)C(O)C(O)-, -C(O)O-o-C(NOR₆)-y/o

10 ii) opcionalmente sustituidas con uno o dos grupos seleccionados de:

10 alquilo C₁₋₄, oxo, alcoxi C₁₋₄, halógeno, ciano, fenoxi, hidroxi, NR₈R₉, N(R₈)C(O)R₉, =NOR₆, NR₈C(Y)NR₉ o fenilo opcionalmente sustituido;

20 R₄ se selecciona de:

25 hidrógeno,

25 fenilo opcionalmente sustituido,

30 cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido,

35 carbocíclico bicíclico fusionado, de 9 a 10 miembros, opcionalmente sustituido,

40 heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, en el cual el heteroarilo de 5 miembros contiene al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno, y el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno,

45 heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido,

o

50 R₄ es un heterocíclico bicíclico fusionado de 9 ó 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno en el que los sustituyentes opcionales, para dichos sistemas de anillo, se definen desde ahora en la memoria;

55 R₅ es un heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un nitrógeno, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de oxo o heterocíclico bicíclico fusionado de 9 ó 10 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno;

60 R₆ y R₇ son por separado hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₄;

65 R₈ y R₉ son por separado hidrógeno, fenilo (que puede estar sustituido con uno o dos alquilos C₁₋₄) o R₈ y R₉ son por separado alquilo C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de:

70 fenilo, alcoxi C₁₋₄,

75 ciano,

80 heteroarilo de 5 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno o el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno,

85 hidroxi,

90 oxo,

95 carboxi;

Y es un átomo de oxígeno o de azufre;

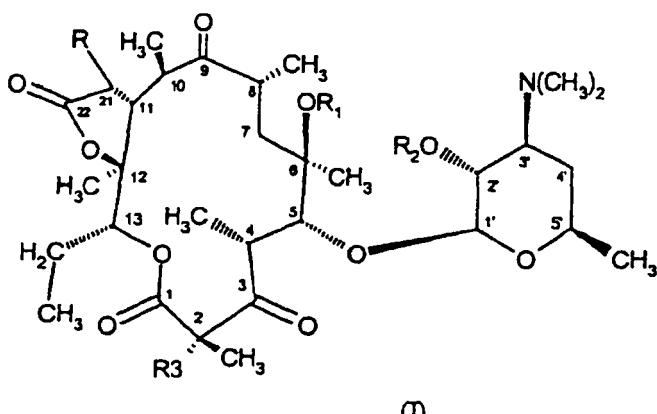
100 n es 0 o un número entero de 1 a 3;

105 m es 0, 1 ó 2;

110 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

115 Aún una realización adicional de la invención proporciona compuestos de fórmula (I) y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

ES 2 275 621 T3



en la que

R es $(CH_2)_nA(CH_2)_mR_4$;

R₁ es alquilo C₁₋₆ o alquenilo C₃₋₆;

R₂ es hidrógeno o acilo;

R₃ es hidrógeno o halógeno;

R₄ se selecciona de:

hidrógeno;

fenilo opcionalmente sustituido;

anillo carbocíclico bicíclico fusionado aromático, de 9 a 10 miembros, opcionalmente sustituido;

heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido en donde el heteroarilo de 5 miembros contiene al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno y el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno; o

R₄ son grupos heteroarilo bicíclicos fusionados opcionalmente sustituidos que contienen 9 ó 10 miembros de anillo que tienen al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno;

A es un enlace o grupo seleccionado de N(R₅), N[C(O)R₅], N(R₅)C(O), N(R₅)S(O₂), N(R₅)C(O)O, N=C(R₆) o N(R₅)C(X)N(R₆);

R₅ y R₆ son por separado hidrógeno, fenilo, o alquilo C₁₋₄;

X es un átomo de oxígeno o de azufre;

n o m son por separado 0 o un número entero de 1 a 5 con la condición de que la suma de n y m sea 0 o un número entero de 1 a 5;

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula general (I) incluyen sales por adición de ácido formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo hidrocloruros, hidrobromuros, sulfatos, alquilsulfonatos o arilsulfonatos (p. ej. metanosulfonatos o p-toluensulfonatos), fosfatos, acetatos, citratos, succinatos, tartratos, fumaratos y maleatos.

El compuesto de fórmula (I) y sus sales pueden formar solvatos, y la invención incluye todos estos solvatos. Los solvatos pueden ser, por ejemplo, hidratos.

En lo sucesivo las referencias a un compuesto según la invención comprenden tanto los compuestos de fórmula (I) como sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables junto con solvatos farmacéuticamente aceptables.

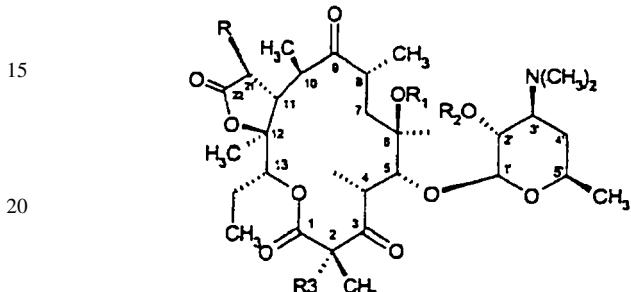
ES 2 275 621 T3

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.

Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de fórmula (I) en los que R no es hidrógeno contienen al menos un centro quiral (concretamente el átomo de carbono que se muestra como 21 en la fórmula (I)) y esto se puede representar mediante las fórmulas (1a) y (1b).

La configuración para el átomo de carbono mostrado como 21 en la fórmula la se denominará en lo sucesivo configuración β y en la fórmula 1b configuración 21α .

10



ES 2 275 621 T3

dihidro-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidinilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,4,5,6 tetrahidropirimidinilo, 1,2,3,4,7,8 hexahidropteridinilo, 2-tioxo-2,3,6,9-tetrahidro-1H-purin-8-ilo, 3,7-dihidro-1H-purin-8-ilo, 3,4-dihidropirimidin-1-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2H-cromenilo, cromanilo, 3,4-dihidrofthalazinilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 1,3-dihidro-2H-isindol-2-ilo, 2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropteridinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, 4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, 1,3-dimetil-6-oxo-2-tioxo-2,3,6,9-tetrahidro-1H-purinilo, 1,2-dihidroisoquinolinilo, 2-oxo-1,3-benzoxazolilo, 2,3-dihidro-5H-1,3-tiazolo[3,2-a]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinazolinilo, 4-oxo-cromanilo, 1,3-benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, purinilo, furilpiridilo, tiofenilpirimidilo, tiofenilpiridilo, pirrolilpiridilo, oxazolilpiridilo, tiazolilpiridilo, 3,4-dihidropirimidin-1-ilo, imidazolilpiridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pirazolil[3,4]piridina, 1,2-dihidroisoquinolinilo, cinolinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofenil-2-ilo, 1,8-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazina, 4,8-dihidroxi-quinolinilo, 1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolinilo ó 4-fenil-[1,2,3]tiadiazolilo, y similares.

La terminología grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros se refiere a 5 ó 6 miembros de anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno, que puede ser saturado, insaturado. Ejemplos de tales grupos incluyen piperidilo, 2-oxodihidrofuranilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolidinilo, 1,2-dihidro-3H-pirazolilo, imidazolidinilo o pirrolidinilo y similares.

La terminología grupo carbocíclico bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros, hace referencia a un sistema anular carbocíclico bicíclico 5,6/6,5 ó 6,6 que puede ser saturado, insaturado o aromático. También hace referencia a un fenilo fusionado a un grupo carbocíclico, saturado o insaturado, de 5 ó 6 miembros. Los ejemplos de tales grupos incluyen naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo, y similares.

La terminología fenilo opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, grupo carbocíclico bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido o grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido se refiere a un heterocíclico de 5-6 miembros, un carbocíclico bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros, un heterocíclico bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros como se definió anteriormente que está sustituido con 1 a 4 grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo $(CH_2)_pR_{10}$ en el que p es cero o un número entero de 1 a 4 y R_{10} se selecciona de:

- halógeno,
- alcoxi C_{1-4} ,
- 35 alquilo C_{1-4} ,
- hidroxi,
- 40 ciano,
- nitro,
- 45 oxo,
- trifluorometilo,
- carboxi,
- 50 NR_8R_9 ,
- COR_8 ,
- 55 $CONR_8R_9$,
- NHCOR₈,
- NHSO₂R₈,
- 60 S(O)qR₆ (en el que q es cero o un número entero de 1 a 2),
- fenilo (opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi C_{1-4} o NR_8R_9);
- 65 fenoxi;
- heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno y un grupo heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos 1 átomo de nitrógeno, heteroarilo de 5-6 miembros que puede estar sustituido con alquilo C_{1-4} o ciano;

o

heterocíclico bicíclico fusionado de 9 ó 10 miembros.

5 Cuando R₄ es un cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, tal grupo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de alquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo y NR₆R₇.

10 Cuando X es una cadena de alquieno C₁₋₁₀, de alquinileno C₂₋₁₀ o de alquenileno C₂₋₁₀ que está interrumpida por un grupo radical bivalente seleccionado de-O-, NR₈₋, -C(O)-, -N(R₈)C(Y)N(R₉)-, -S(O)m-, -N(R₈)C(O)-, -C(O)N(R₈)-, N(R₈)C(O)C(O)-, -C(O)O-o-C(NR₆)-, este se refiere por ejemplo a alquienC₁₋₁₀-O-, alquienC₁₋₁₀-NR₈C(Y)NR₉-, alquienC₁₋₁₀-NR₈-, alquienC₁₋₁₀-C(O)-, alquienC₁₋₁₀-S(O)m-, alquienC₁₋₁₀-NR₈C(O)-, alquienC₁₋₁₀-C(O)NR₈-, alquienC₁₋₁₀-N(R₈)C(O)C(O)-, alquienC₁₋₁₀-C(O)O-, alquienC₁₋₁₀-C(NR₆)-, alquenilenC₂₋₁₀-O-, alquenilenC₂₋₁₀-NR₈-, alquenilenC₂₋₁₀-C(O)NR₈-, alquenilenC₂₋₁₀-NR₈-, alquenilenC₂₋₁₀-C(O)-, alquenilenC₂₋₁₀-NR₈C(Y)NR₉-, alquenilenC₂₋₁₀-S(O)m-, alquenilenC₂₋₁₀-NR₈C(O)-, 15 alquenilenC₂₋₁₀-C(O)NR₈-, alquenilenC₂₋₁₀-N(R₈)C(O)C(O)-, alquenilenC₂₋₁₀-C(O)O-, alquenilenC₂₋₁₀-C(NR₆)-, alquenilenC₂₋₁₀-O-, alquinilenC₂₋₁₀-NR₈-, alquinilenC₂₋₁₀-C(O)-, alquinilenC₂₋₁₀-NR₈C(Y)NR₉-, alquinilenC₂₋₁₀-S(O)m-, alquinilenC₂₋₁₀-NR₈C(O)-, alquinilenC₂₋₁₀-C(O)NR₈-, alquinilenC₂₋₁₀-C(NR₆)-, o este se refiere a una cadena de alquieno C₁₋₁₀, de alquenileno C₂₋₁₀ o de alquinileno C₂₋₁₀ que contiene un grupo radical bivalente seleccionado de:

20 -O-, NR₈₋, -C(O)-, -NR₈C(Y)NR₉-, -S(O)m-, NR₈C(O)-, -C(O)NR₈-.

Cuando A es-N(R₆)-, -N(R₆)S(O)₂-o-N(R₆)C(Y)N(R₇) y cuando X es un alquieno C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido interrumpido por radical bivalente seleccionado de-O-, -N(R₈)-, -N(R₈)C(Y)N(R₉)-, -S(O)m-, -N(R₈)C(O)-o-N(R₈)C(O)-dichos radicales bivalentes están unidos preferentemente al grupo A por una cadena de alquieno opcionalmente sustituida que contiene al menos dos átomos de carbono.

30 Cuando A es-N(R₆)-, N(R₆)S(O)₂-o-N(R₅)C(Y)N(R₇) y cuando X es una cadena de alquenileno C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido o de alquinileno C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido y cuando estas cadenas están interrumpidas por un radical bivalente seleccionado de-O-, -N(R₈)-, -N(R₈)C(Y)N(R₉)-, -S(O)m-, -N(R₈)C(O)-o-N(R₈)C(O)-dichos radicales bivalentes están unidos preferentemente al grupo A por una cadena de alquenileno o alquinileno opcionalmente sustituida que contiene al menos 4 átomos de carbono y que tiene-CH₂-como grupos terminales.

35 Un grupo preferido de compuestos de fórmula (I) son aquellos en los cuales el átomo de carbono señalado como 21 tiene la configuración β.

R es preferentemente (CH₂)_nA-X-R₄ o (CH₂)_nR₅.

40 R₁ es preferentemente metilo o 2-propenilo.

45 R₂ es preferentemente hidrógeno.

R₃ es preferentemente hidrógeno o flúor.

45 Cuando R₄ es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros este es preferentemente imidazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiofenilo, 1,2,3-triazolilo, piridinilo o furanilo.

Cuando R₄ o R₅ es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros este es preferentemente imidazolidinilo o pirrolidinilo.

50 Cuando R₄ es un grupo heteroarilo bicíclico fusionado de 9 ó 10 miembros este es preferentemente quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, purinilo, 1,3 benzo[1,3]dioxolilo, benzotiazolilo, 1H-bencimidazolilo 1,3-benzoxazoilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, 1,3-dihidro-2H-isoindolilo, 3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-ilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilo, 7H-purin-7-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilo.

55 R₅ es preferentemente 1-pirrolidinilo que está opcionalmente sustituido con un oxo o benzo[1,3]dioxolilo.

X es preferentemente una cadena de alquieno C₁₋₅, de alquenileno C₂₋₅ o de alquinileno C₂₋₅ en el que dichas cadenas están:

60 i) opcionalmente interrumpidas por un grupo radical bivalente seleccionado de-O-, -N(R₈)-, -C(O)-, -N(R₈)C(Y)N(R₉)-, -S(O)m-, -N(R₈)C(O)-, -C(O)N(R₈)-, -N(R₈)C(O)C(O)-, -C(O)O-o-C(NR₆)-y/o

ii) opcionalmente sustituidas con uno o dos grupos seleccionados de:

65 alquilo C₁₋₄, oxo, alcoxi C₁₋₄, halógeno, ciano, fenoxi, hidroxi, NR₈R₉, N(R₈)C(O)R₉, =NOR₆, NR₈C(Y)NR₉ o fenilo opcionalmente sustituido.

n es preferentemente 0 ó 1.

ES 2 275 621 T3

Compuestos preferidos de la invención son aquellos en los que A se selecciona de -NH-, -NHC(O)-o-NHC(Y)NH-. Dentro de esta clase se prefieren especialmente los compuestos en los que n es 0 ó 1.

Una clase preferida de compuestos de fórmula (I) es aquella en la que X es una cadena de alquíleno C₁₋₄ que está opcionalmente interrumpida por un radical bivalente seleccionado de -O-, -NH-, -C(O)-, -NHC(O)-, -S(O)2- -S-y/o dicha cadena de alquíleno C₁₋₄ está opcionalmente sustituida con un grupo seleccionado de NH₂, alquilo C₁₋₄, oxo o N-OH.

Un grupo especialmente preferido de compuestos de fórmula (I) es aquel en el que R₄ es fenilo (opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos que pueden ser iguales o diferentes seleccionados de nitro, amino, metilo, alcoxi C₁₋₄ es decir metoxi o hidroxi), 1-imidazolilo (opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos que pueden ser iguales o diferentes seleccionados de piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, fenilo, m-nitrofenilo, diclorofenilo, alquilo C₁₋₄ es decir metilo, trifluorometilfenilo, tiofen-2-ilo, tiazol-2-ilo), 3-trifluorometilpirazol-4-ilo, 1-pirazolilo (opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos que pueden ser iguales o diferentes seleccionados de halógeno (es decir cloro, flúor), 15 piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-4-ilo, quinoxalin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, alquilo C₁₋₄ es decir metilo, 1,3 benzoxazol-2-ilo, p-cloro-fenilo, difluoro-fenilo, pirazin-2-ilo, tiazol-5-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-2-ilo, 3-metoxi-quinoxalin-2-ilo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 4-piridinilo, 3-piridinilo (opcionalmente sustituido con un amino), 5-metil-furan-2-ilo, 3-tiofenilo, 6-metoxi-7H-purin-7-ilo, quinoxalin-2-ilo, 3-metoxi-quinoxalin-2-ilo, 6-metoxi-2-oxol, 3-benzoxazol-3(2H)-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, 2-(metiltio)-1H-bencimidazol-1-ilo, 20 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isindol-2-ilo, 6-metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-ilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilo, 1,3-benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, 1,3 benzo[1,3]dioxolilo, 3-(5-ciano-3,4-dimetiltien-2-ilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo o 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilo.

Un grupo especialmente preferido de compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es metilo, R₂ o R₃ es hidrógeno, A es -NH-, -NHC(O)-, X es una cadena de alquíleno C₁₋₄ que está opcionalmente interrumpida por un radical bivalente seleccionado de -O-, -NH-, -C(O)-, -NHC(O)-, -S(O)2- -S-y/o dicha cadena de alquíleno C₁₋₄ está opcionalmente sustituida con un grupo seleccionado de NH₂, alquilo C₁₋₄, oxo o N-OH, R₄ es un grupo seleccionado de 4-(piridin-3-il)-imidazol-1-ilo, 4-(piridin-3-il)-imidazol-1-ilo, quinoxalin-2-ilo, quinolin-4-ilo, quinoxalin-2-ilo, 4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilo, 4-metoxi-3-nitrofenilo, 2-hidroxi-4,5-dimetoxi-fenilo, 3-hidroxi-4-metoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 4-hidroxi-3-metoxi-fenilo, 3-metoxi-quinoxalin-2-ilo, 3-amino-4-metoxi-fenilo, 4-(piridin-3-il)-imidazol-1-ilo, quinolin-4-ilo, 4-pirimidin-4-il-pirazol-1-ilo, 2-(metiltio)-1H-bencimidazol-1-ilo, 3-[3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]propilamino)-metileno], 6-metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, 3-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo)-1H-pirazol-1-ilo, 4-fenil-1H-imidazol-1-ilo, 4-piridin-4-il-1H-imidazol-1-ilo, tiofen-2-ilo, 3-(5-ciano-3,4-dimetiltien-2-ilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, quinolin-3-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo y n es 0 ó 1.

Compuestos particularmente preferidos de la invención se seleccionan de:

(11S,21R)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-butiramidometil)-metilen]-eritromicina A;

(11S,21R)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-propionamidometil)-metilen]-eritromicina A;

(11S,21R)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(quinoxalin-2-ilsulfanil)-acetamidometil)-metilen]-eritromicina A;

(11S,21R)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(quinoxalin-2-ilsulfanil)-propionamidometil)-metilen]-eritromicina A;

(11S,21R)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-[(quinolin-4-ilmetil)-amino]-metil)-metilen]-eritromicina A;

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(quinolin-4-il)-propionamido)-metilen]-eritromicina A;

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(quinoxalin-2-ilsulfanil)-acetamido)-metilen]-eritromicina A;

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo)-4-oxo)-butiramido)-metilen]-eritromicina A;

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilo)-4-oxo-butiramido)-metilen]-eritromicina A;

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-4-oxo-butiramido)-metilen]-eritromicina A;

ES 2 275 621 T3

- (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(2-hidroxi-4,5-dimetoxi-fenil)-4-oxo-butiramido)-metilen]-eritromicina A;
- 5 (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-4-oxo-butiramido)-metilen]-eritromicina A;
- (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-oxo-butiramido)-metilen]-eritromicina A;
- 10 (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-4-oxo-butiramido)-metilen]-eritromicina A;
- (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(3-metoxi-quinoxalin-2-ilsulfanil)-acetamido)-metilen]-eritromicina A;
- 15 (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(quinoxalin-2-iloxi)-acetamido)-metilen]-eritromicina A;
- (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(3-amino-4-metoxi-fenil)-4-oxo-butiramido)-metilen]-eritromicina A;
- 20 (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-hidroximino-4-(4-metoxi-3-nitrofenil)-butiramido)-metilen]-eritromicina A;
- 25 (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(quinoxalin-2-sulfonil)-acetamido)-metilen]-eritromicina A;
- (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A;
- 30 (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-etilamino)-metilen]-eritromicina A;
- (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(quinolin-4-il)-butilamino)-metilen]-eritromicina A;
- 35 (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(quinolin-4-il)-etilamino)-metilen]-eritromicina A;
- (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-pirimidin-4-il-pirazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A;
- 40 (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-[2-(metiltio)-1H-bencimida-zol-1-il]propilamino)-metilen]-eritromicina A;
- (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-[3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]propilamino)-metilen]-eritromicina A;
- 45 (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(6-metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)propilamino)-metilen]-eritromicina A;
- (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)propilamino)-metilen]-eritromicina A;
- 50 (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-[3-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]propilamino)-metilen]-eritromicina A;
- (11S,21RS)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(quinoxalin-2-ilsulfanil)-propilamino)-metilen]-eritromicina A;
- 55 (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(4-pirimidin-4-il-1H-imidazol-1-il)etilamino)-metilen]-eritromicina A;
- (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(4-piridin-4-il-1H-imidazol-1-il)etilamino)-metilen]-eritromicina A;
- 60 (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(4-pirimidin-4-il-1H-imidazol-1-il)etilamino)-metilen]-eritromicina A;
- (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(quinoxalin-2-ilsulfanil)-eti-lamino)-metilen]-eritromicina A;

ES 2 275 621 T3

(11S,21S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-(tiofen-2-il)-imidazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A;

5 (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((3-[3-(5-ciano-3,4-dimetiltien-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il]propil)amino)-metilen]-eritromicina A;

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((3-quinolin-3-ilpropil)amino)-metilen]-eritromicina A;

10 (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((3-[4-(3-nitrofenil)-1H-imidazol-1-il]propil)amino)-metilen]-eritromicina A;

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-[3-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirazol-1-il]ethyl)amino)-metilen]-eritromicina A;

15 (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)ethyl)amino)-metilen]-eritromicina A;

20 (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-2-fluoro-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(quinoxalin-2-ilsulfanil)-acetamido)-metilen]-eritromicina A;

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-2-fluoro-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A.

25 Compuestos preferidos adicionales de la invención incluyen:

(11S,21S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-etilamino)-metilen]-eritromicina A;

30 (11S,21S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(quinolin-4-il)-etilamino)-metilen]-eritromicina A;

35 (11S,21S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A;

(11S,21S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(quinoxalin-2-ilsulfanil)-acetamido)-metilen]-eritromicina A;

40 (11S,21S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-4-oxo)-butiramido)-metilen]-eritromicina A;

(11S,21S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-4-oxo-butiramido)-metilen]-eritromicina A;

45 (11S,21S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(2-hidroxi-4,5-dimetoxi-fenil)-4-oxo-butiramido)-metilen]-eritromicina A;

50 (11S,21S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il)-4-oxo-butiramido)-metilen]-eritromicina A;

(11S,21S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-quinolin-2-il-1H-pirazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A;

55 (11S,21S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-oxo-butiramido)-metilen]-eritromicina A;

(11S,21S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-4-oxo-butiramido)-metilen]-eritromicina A;

60 (11S,21S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-(tiofen-2-il)-imidazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A.

65 Los compuestos de acuerdo con la invención presentan también un amplio espectro de actividad antibacteriana contra una amplia gama de microorganismos patógenos clínicos.

ES 2 275 621 T3

Por ejemplo, usando una prueba estándar de microvaloración de disoluciones seriadas de cultivos, se ha encontrado que los compuestos de la invención muestran niveles útiles de actividad contra un amplia gama de microorganismos patógenos que incluyen los géneros *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*.

5 Además, compuestos de la invención son también activos contra patógenos intracelulares tales como los géneros *Chlamydia pneumonia*, *Clamydia spp*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumonia*.

10 Por lo tanto, se pueden emplear los compuestos de la invención para tratar diversas enfermedades producidas por bacterias patógenas en seres humanos y en animales.

Así, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para uso en la terapia de un paciente humano o animal.

15 20 De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona el empleo de un compuesto de fórmula (I) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para fabricar un agente terapéutico para el tratamiento de infecciones bacterianas 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 bacterianas, método que comprende administrar al cuerpo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

Se pretende que el término “tratamiento” incluya también la profilaxis.

25 Aunque es posible que, para el uso en terapia, un compuesto de la invención puede ser administrado como el producto químico bruto, es preferible presentar el ingrediente activo como una formulación farmacéutica.

30 Los compuestos de la invención pueden formularse para 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 el empleo de manera convencional con la ayuda de uno o más vehículos o excipientes adecuados. 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.

35 40 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 unitarias, en ampollas o en otros 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.

45 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 composiciones 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.

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

Los compuestos de la invención también pueden ser formulados, 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 convencionales para supositorios vaginales.

60 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser formulados para administración tópica, para uso en medicina humana o veterinaria, en forma de pomadas, cremas, geles, lociones, champús, polvos (entre ellos polvos para nebulización), supositorios vaginales, tampones, nebulizaciones, baños, aerosoles, gotas (por ejemplo, gotas oftálmicas, óticas o nasales) o formulaciones epicutáneas.

65 Las nebulizaciones en aerosol son suministradas convenientemente desde envases a presión, utilizando un propulsor adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado.

ES 2 275 621 T3

Para 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.

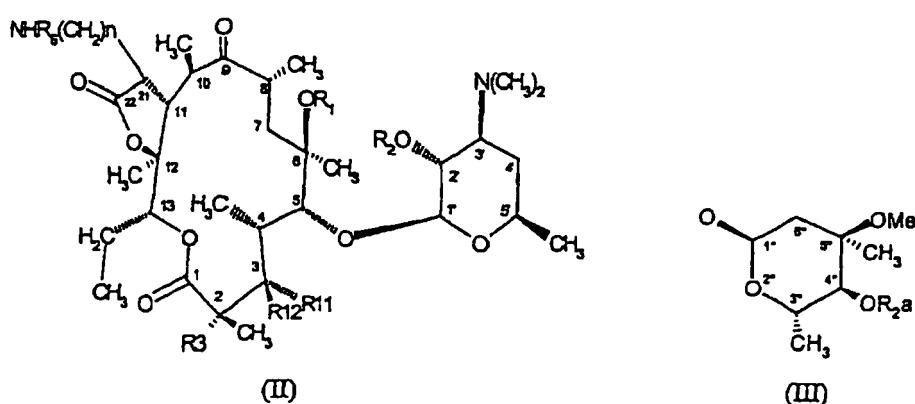
Las composiciones farmacéuticas para administración tópica pueden contener también otros ingredientes activos tales como corticosteroides o agentes antifúngicos, según convenga.

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

10 Para la administración sistémica, la dosis diaria empleada para el tratamiento de seres humanos adultos variará de 2 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 5 a 60 mg/kg de peso corporal, que puede administrarse 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.

15 Los compuestos de la fórmula general (I) y sus sales se pueden preparar por el método general esbozado a continuación. En la descripción siguiente, los grupos R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , n, m, p, q, X, Y y A tienen el significado definido para los compuestos de fórmula (1) a menos que se indique de otra manera.

20 Los compuestos de fórmula (I), en los que A es-N(R₆)C(O)-o un-N(R₆)S(O₂)-, se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula (II).



en la que R_{11} es un derivado de cladinosa de fórmula (III), en la que R_{2a} es un grupo protector de hidroxi, o hidroxi, R_{12} es hidrógeno o R_{12} junto con R_{11} es un átomo de oxígeno, con un derivado activado adecuado del ácido (IV), $HOC(O)XR_4$ (IV) o con un derivado activado adecuado del ácido sulfónico (V) $HOS(O)_2XR_4$ (V) respectivamente y, si se requiere, sometiendo el compuesto resultante a una o más de las operaciones siguientes a) hidrólisis del derivado de cladinosa (III); b) conversión del grupo 3-hidroxi en el 3-oxo; c) eliminación del grupo protector R_{2a} .

Derivados activados adecuados del grupo carboxilo o del ácido sulfónico incluyen los correspondientes haluros de acilo, anhídrido mixto o éster activado tal como un tioéster o un pentafluoroéster.

La reacción se realiza preferentemente en un disolvente aprótico adecuado tal como un halohidrocarburo (por ejemplo diclorometano) o N,N-dimetilformamida opcionalmente en presencia de una base terciaria tal como piridina, dimetilaminopiridina o trietilamina y a una temperatura en el intervalo de 0° a 120°C.

55 Los compuestos de fórmula (1) en los que A es $N(R_6)C(Y)N(R_7)$ -y R₇ es fenilo o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituidos, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (II), en la que R₁₁ y R₁₂ tienen el significado definido anteriormente, por reacción con un compuesto de fórmula R₄XNR₇C(Y)L (VI), en la que L es un grupo saliente adecuado como se definió anteriormente y R₇ es fenilo o alquilo C₁₋₄, sometiendo, si se requiere, el compuesto resultante a una o más de las operaciones siguientes a) hidrólisis del derivado de cladinosa (III); b) conversión del grupo 3-hidroxi en el 3-oxo y c) eliminación del grupo protector R₂.

Los compuestos de fórmula (I) en los que A es $\text{N}(\text{R}_6)\text{C}(\text{Y})\text{NH}$ -se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (II), en la que R_{11} y R_{12} tienen el significado definido anteriormente, por reacción con compuestos de fórmula $\text{R}_4\text{XN}=\text{C}=\text{Y}$ (VII), sometiendo, si se requiere, el compuesto resultante a una o más de las operaciones siguientes a) hidrólisis del derivado de cladinosa (III); b) conversión del grupo 3-hidroxi en el 3-oxo y c) eliminación del grupo protector R_2 .

ES 2 275 621 T3

Los compuestos de fórmula (I) en los que A es N(R₆)-se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (II), en la que R₁₁ y R₁₂ tienen el significado definido anteriormente, por reacción con compuestos de fórmula R₄XL (VIII), en la que L es un grupo saliente adecuado.

- 5 Si se requiere, someter el compuesto resultante a una o más de las operaciones siguientes a) hidrólisis del derivado de cladinosa (III); b) conversión del grupo 3-hidroxi en el 3-oxo y c) eliminación del grupo protector R₂.

Grupos salientes adecuados para esta reacción incluyen halógeno (por ejemplo cloro, bromo o yodo) o sulfonilo (por ejemplo tosilo o metanosulfonilo).

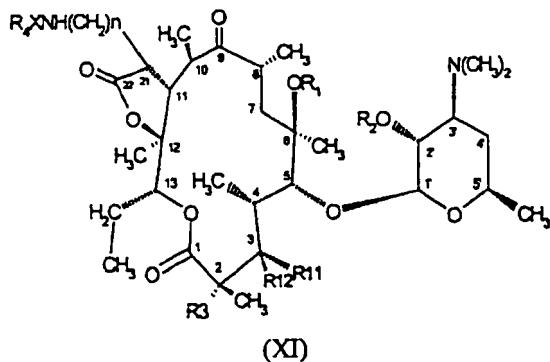
- 10 Los compuestos de fórmula (I) en los que R es A es un grupo N(R₆)C(O)O, en el que R₆ es hidrógeno, fenilo o alquilo C₁₋₄, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (II), en la que R₁₁ y R₁₂ tienen el significado definido anteriormente, por reacción con el compuesto de haloformiato adecuado de fórmula R₄XOC(O)L (IX) en la que L es un grupo saliente adecuado tal como halógeno (por ejemplo cloro o bromo) y, si se requiere, sometiendo el compuesto resultante a una o más de las operaciones siguientes a) hidrólisis del derivado de cladinosa (III); b) conversión del grupo 3-hidroxi en el 3-oxo y c) eliminación del grupo protector R₂.

- 20 Las reacciones de compuestos (II) con compuestos (VI), (VII), (VIII) o (IX) se realizan convenientemente en un disolvente tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo o un halohidrocarburo (por ejemplo diclorometano) opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina y a una temperatura en el intervalo de 0° a 80°C.

- 25 Los compuestos de fórmula (I) en los que A es un grupo N=C(R₆), se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (II), en la que R₁₁ es hidroxi, R₁₂ es hidrógeno o R₁₁ junto a R₁₂ son un átomo de oxígeno, por reacción con un compuesto de fórmula R₄XCHO (X) y, si se requiere, sometiendo el compuesto resultante a una o más de las operaciones siguientes a) conversión del grupo 3-hidroxi en el 3-oxo y b) eliminación del grupo protector R₂.

- 30 La reacción se realiza preferentemente en un disolvente tal como un halohidrocarburo por ejemplo diclorometano a una temperatura en el intervalo de 0° a 50°C.

- 35 Los compuestos de fórmula (I), en los que A es N[C(O)R₆] se pueden preparar tratando un compuesto de fórmula (XI) en el que R₁₁ y R₁₂ tiene el mismo significado definido para los compuestos de fórmula (II), por reacción de acilación con el ácido carboxílico activado de fórmula (XIa) R₆COOH (XIa).



- 50 y, si se requiere, someter el compuesto resultante a una o más de las operaciones siguientes a) hidrólisis del derivado de cladinosa (III); b) conversión del grupo 3-hidroxi en el 3-oxo y c) eliminación del grupo protector R₂.

- 55 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base tal como una amina terciaria, por ejemplo trietilamina o piridina, en un disolvente tal como un halohidrocarburo, por ejemplo diclorometano, a una temperatura dentro del intervalo de 0° a 50°C.

- 60 Derivados activados adecuados del grupo carboxilo o del ácido sulfónico incluyen los correspondientes haluros de acilo, anhídrido mixto o éster activado tal como un tioéster o un pentafluoroéster.

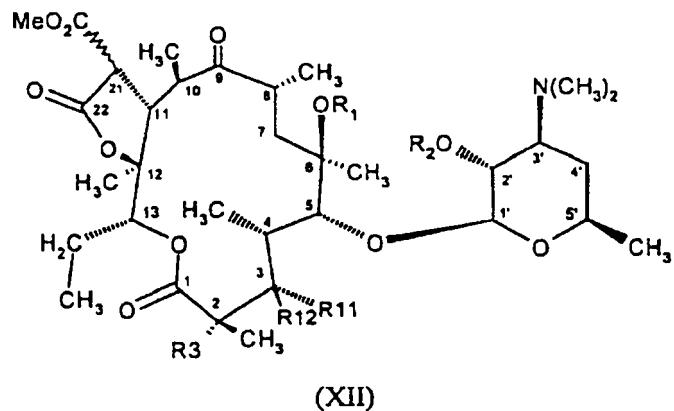
- 65 Los compuestos de fórmula (I) en los que R es hidrógeno se pueden preparar por descarboxilación de un compuesto de fórmula (XII), en la que R₁₁ y R₁₂ tienen el mismo significado definido para los compuestos de fórmula (II), seguida, si se requiere, de someter el compuesto resultante a una o más de las operaciones siguientes a) hidrólisis del derivado de cladinosa (III); b) conversión del grupo 3-hidroxi en el 3-oxo y c) eliminación del grupo protector R₂.

5

10

15

(XII)



La descarboxilación se puede llevar a cabo en presencia de una sal de litio tal como cloruro de litio, preferiblemente en un disolvente orgánico tal como dimetilsulfóxido.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de fórmula (I) en los que A es-N(R₆)-y X es alquíleno C₂₋₁₀ interrumpido por NR₈₋, -N(R₈)C(Y)N(R₉)-, -N(R₈)C(O)-o-N(R₈)C(O)C(O)-, se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XIV),

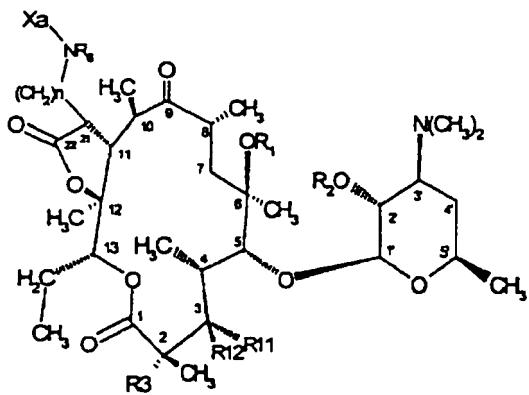
25

30

35

40

(XIV)



45

en la que Xa es alquilC₂₋₁₀-N(R₈), R₁₁ y R₁₂ son como se definió en la fórmula (II), con compuestos LXbR₄ (XV), en los que L es un grupo saliente adecuado, Xb es un grupo seleccionado de C(Y)N(R₉)C(Y)N(R₉)alquílenoC₁₋₈, C(O), C(O)alquílenoC₁₋₈, C(O)C(O) o C(O)alquílenoC₁₋₈ y, si se requiere, sometiendo el compuesto resultante a una o más de las operaciones siguientes a) hidrólisis del derivado de cladinosa (III); b) conversión del grupo 3-hidroxi en el 3-oxo y c) eliminación del grupo protector R₂.

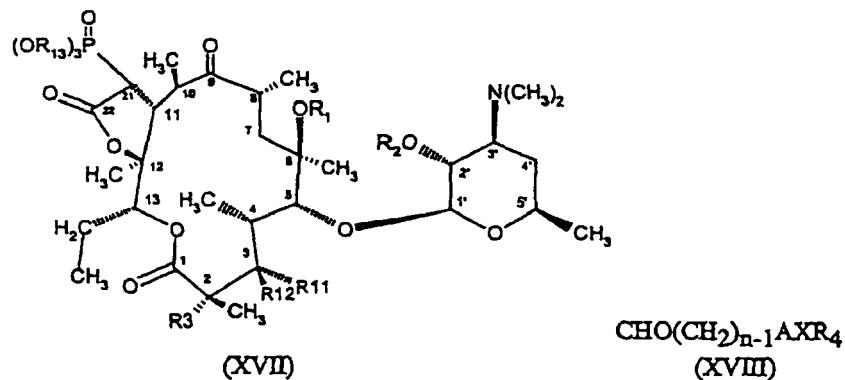
Los compuestos de fórmula (XIV) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (II) por N-alquilación reductora con un compuesto de fórmula HC(O)alquiloC₂₋₉N(R₆) (XVI). La reacción se realiza convenientemente en un disolvente protílico tal como alcohol, es decir, metanol, y en presencia de un agente reductor metálico tal como borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio.

55

Los compuestos de fórmula (I) en los que n es 2 ó 3 y en los que X está opcionalmente sustituido y/o es alquíleno C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido se pueden preparar a partir de un fosfito de fórmula (XVII), en la que R₁₁ y R₁₂ tienen el significado definido para la fórmula (II) y R₁₃ es alquilo C₁₋₄,

60

65



20 por la reacción de Wittig-Horner con un aldehído de fórmula (XVIII), seguida por la reducción del doble enlace correspondiente usando hidrógeno y un catalizador metálico (por ejemplo paladio) y, si se requiere, sometiendo el compuesto resultante a una o más de las operaciones siguientes a) hidrólisis del derivado de cladinosa (III); b) conversión del grupo 3-hidroxi en el 3-oxo y c) eliminación del grupo protector R₂.

La reacción de Wittig-Horner se realiza en presencia de una base orgánica o inorgánica adecuada tal como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o diisopropiletilamina en un disolvente aprótico tal como diclorometano, preferentemente a una temperatura en el intervalo entre -20° y +80°C.

En las reacciones descritas anteriormente, los derivados de cladinosa de fórmula (III) se pueden eliminar por tratamiento con un ácido orgánico o inorgánico. Ejemplo de un ácido inorgánico adecuado es el clorhídrico. La reacción se lleva a cabo en presencia de agua o de un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, diclorometano, o una mezcla de los mismos.

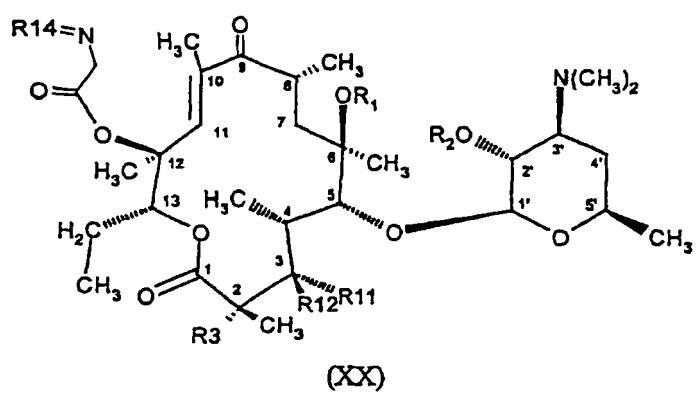
En las reacciones descritas anteriormente la conversión del grupo 3-hidroxi en el 3-oxo se puede realizar por reacción de oxidación usando un procedimiento de Moffatt-Pfitzner modificado.

35 Un agente oxidante adecuado incluye N,N-dimetilaminopropil-3-etil-carbodiimida-dimetilsulfóxido. La reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de trifluoroacetato de piridinio en un disolvente clorado tal como cloruro de metileno a una temperatura de -10°C a 25°C.

En otra realización, se puede llevar a cabo la oxidación empleando reactivo de peryodinano de Dess Martin.

Los compuestos de fórmula (I), en la que A es NR₆ y en el que R₆ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, se pueden preparar tratando compuestos amino de fórmula (II), en los que R₆ es hidrógeno, con un agente alquilante L-R₆ (XIX) en el que L es un grupo saliente adecuado, en presencia de una base.

45 Los compuestos de fórmula (II) en la que n es 0 se pueden preparar por reacción intramolecular de Michael de compuestos de fórmula (XX) en la que R_{14} es un grupo protector de nitrógeno adecuado, R_{11} y R_{12} tienen el significado definido en la fórmula (II), en presencia de una base orgánica tal como 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno.

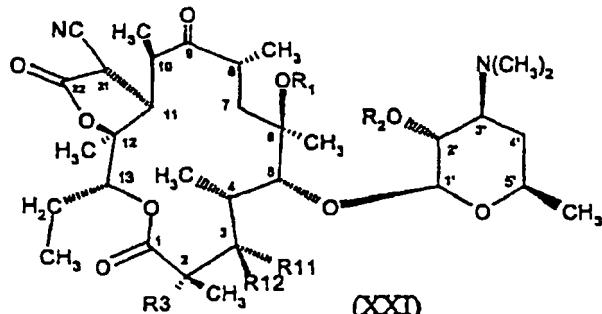


La reacción tiene lugar convenientemente en un disolvente polar aprótico tal como acetonitrilo, dimetilformamida o una mezcla acuosa de los mismos, seguida de la eliminación del grupo protector de nitrógeno R₁₄.

ES 2 275 621 T3

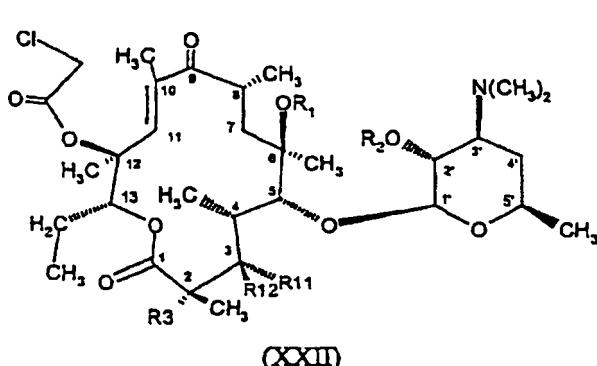
Un grupo protector de nitrógeno R₁₄ adecuado para uso en esta reacción incluye un diarilmelilideno tal como difenilmelilideno.

Los compuestos de fórmula (II) en la que n es 1 se pueden preparar por reducción de un compuesto de fórmula (XXI), en la que R₁₁ y R₁₂ tienen el significado definido en la fórmula (II).



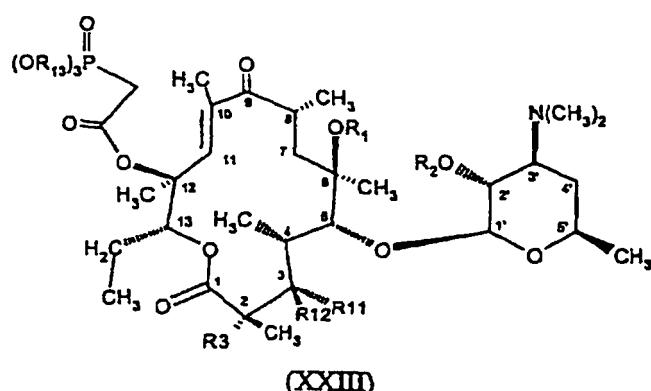
La reducción se puede realizar usando agentes reductores convencionales conocidos en la técnica para convertir un grupo nitrilo en un grupo amino. De esta forma, la reacción se puede realizar por ejemplo usando hidrógeno en presencia de níquel Raney como catalizador. La reacción se realiza preferentemente en un disolvente alcohólico tal como alcohol metílico, etílico o isopropílico.

Los compuestos de fórmula (XXI) se pueden preparar por ciclación de derivados de cloro (XXII) en los que R₁₁ y R₁₂ tienen el mismo significado definido para los compuestos de fórmula (II),



con cianuro de potasio y convenientemente en presencia de un disolvente tal como una N-N dimetilformamida, seguida si se requiere, de someter el compuesto resultante a una o más de las operaciones siguientes a) hidrólisis del derivado de cladinosa (III); b) conversión del grupo 3-hidroxi en el 3-oxo y c) eliminación del grupo protector R₂.

Los compuestos de fórmula (XVII) se pueden preparar calentando un compuesto de fórmula (XXIII)



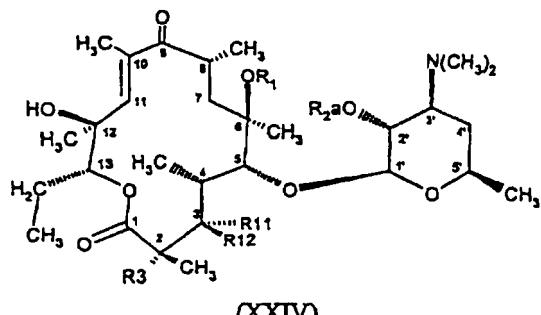
ES 2 275 621 T3

en un disolvente aprótico tal como N,N dimetilformamida a una temperatura en el intervalo de 60° a 120°C en presencia de una base tal como 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno.

Los compuestos de fórmula (XXIII) se pueden preparar por reacción de derivados de cloro de fórmula (XXII) con $(R_{13}O)_3$ fosfito. La reacción se realiza en un disolvente aprótico adecuado tal como un hidrocarburo (es decir tolueno o xileno), N,N-dimetilformamida o neta a una temperatura en el intervalo de 80° a 160°C.

Los compuestos de fórmula (XXII) se pueden preparar haciendo reaccionar los derivados hidroxi correspondientes (XXIV),

10



25

en los que R_{11} y R_{12} tienen el significado definido en la fórmula (II), con un derivado activado adecuado del ácido $HOCOCH_2Cl$ (XXV).

30

De esta forma la esterificación se puede realizar, por ejemplo, por reacción con anhídrido $(ClCH_2CO)_2O$ (XXVI) en un disolvente aprótico adecuado tal como un halohidrocarburo (por ejemplo diclorometano) o N,N-dimetilformamida y en presencia de una base terciaria tal como piridina, dimetilaminopiridina o trietilamina y a una temperatura en el intervalo de 0°C a 120°C.

35

Los compuestos de fórmula (XX) se pueden preparar tratando un compuesto de fórmula (XXII) con azida de sodio, sometiendo el compuesto de azida resultante a las operaciones siguientes: a) reducción por medios convencionales para reducir el grupo azida a un grupo amino y b) conversión del grupo NH_2 en el grupo protector de nitrógeno $N=R_{14}$ en el que R_{14} tiene el significado definido anteriormente y, si se requiere, por eliminación del grupo protector de hidroxi R_2 .

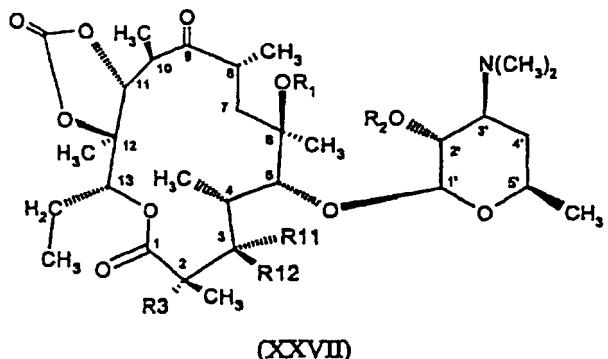
40

La reducción al grupo amino se puede realizar, por ejemplo, en presencia de trifenilfosfina y agua.

45 En una realización más de la invención los compuestos de fórmula (XX) se pueden preparar tratando un compuesto de fórmula (XXII) con NH_4OH en presencia de un disolvente, un disolvente adecuado para esta reacción es dimetilsulfóxido y agua.

50 Los compuestos de fórmula (XXIV), se pueden preparar haciendo reaccionar derivados de 11,12-carbonato de eritromicina A (XXVII), R_{11} y R_{12} tienen el significado definido en la fórmula (II), con una base fuerte tal como 1,8 diazabiciclo-[5,4,0]undec-7-eno.

55



60

65

ES 2 275 621 T3

La reacción de eliminación se puede realizar en un disolvente orgánico tal como tolueno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida o una mezcla de los mismos, convenientemente con calentamiento. Los compuestos de fórmula (XXVII), se pueden preparar a partir de derivados de eritromicina A de fórmula (XXVIII),

5

10

15

20

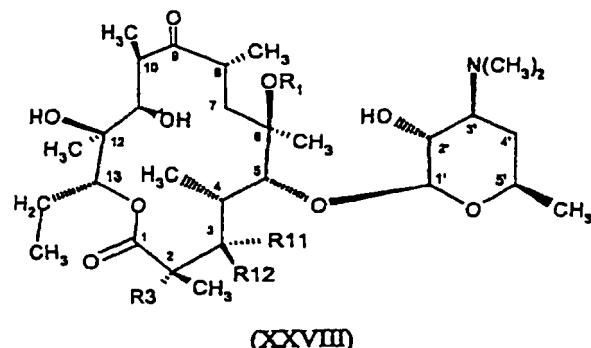
25

30

35

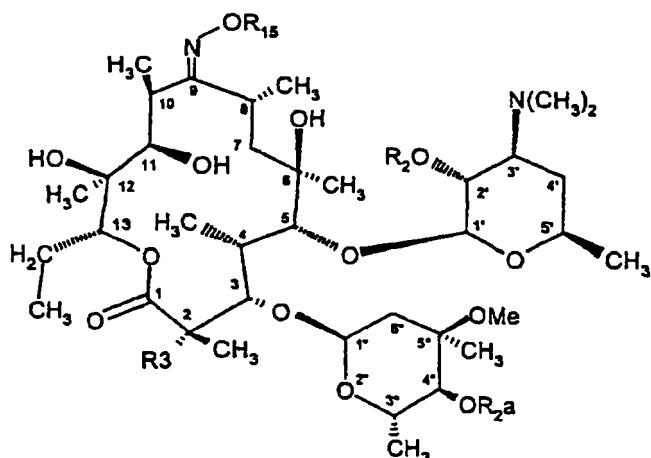
40

45



por conversión del grupo 2'-hidroxi en el grupo hidroxi protegido correspondiente y por conversión del 11,12-hidroxi en un grupo carbonato usando trifosgeno en un disolvente adecuado tal como diclorometano, en presencia de piridina.

Los compuestos de fórmula (XXVIII), se pueden preparar por alquilación de una oxima de fórmula (XXIX)



en la que R_{15} es un grupo protector de oxima y R_2 y R_{2a} son un grupo protector de hidroxilo, con un compuesto de fórmula L- R_1 (XXX) en la que L es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno (por ejemplo cloro, bromo o yodo) o un sulfonylo (por ejemplo tosilo, metanosulfonilo), en presencia de una base, seguido de hidrólisis del derivado de cladinosa y conversión del grupo 3-hidroxi en el 3-oxo.

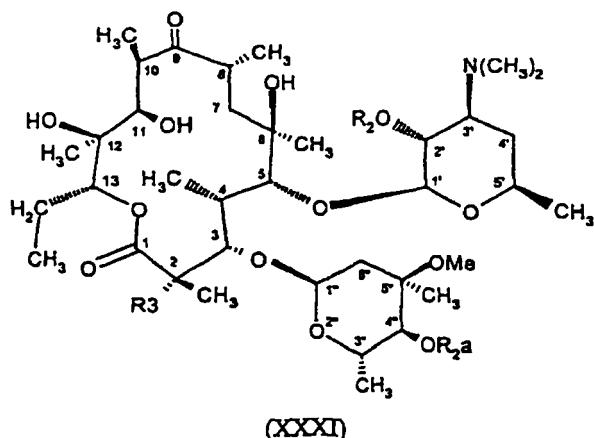
La reacción con el compuesto (XXX) se realiza preferentemente en un disolvente tal como un halohidrocarburo (por ejemplo diclorometano), un éter (por ejemplo tetrahidrofurano, dimetoxietano), acetonitrilo y similares.

Los ejemplos de bases que se pueden utilizar incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, hidróxido de tetraalquilamonio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, y similares, seguidos de la posterior eliminación del grupo protector de oxima.

Un grupo protector de oxima adecuado es R_{15} , por ejemplo, 1-isopropoxiciclohex-1-il.

Los compuestos de oxima (XXIX) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XXXI) en la que R_2 y R_{2a} son hidrógeno, usando métodos análogos a los descritos en el documento USP 6110965.

65



20 Se pueden preparar compuestos de fórmula (I) en la cual R_3 es halógeno, a partir de compuestos de fórmula (I) en la cual R_3 es hidrógeno y R_2 es grupo protector de hidroxi, mediante reacción con un agente halogenante en presencia de una base orgánica o inorgánica.

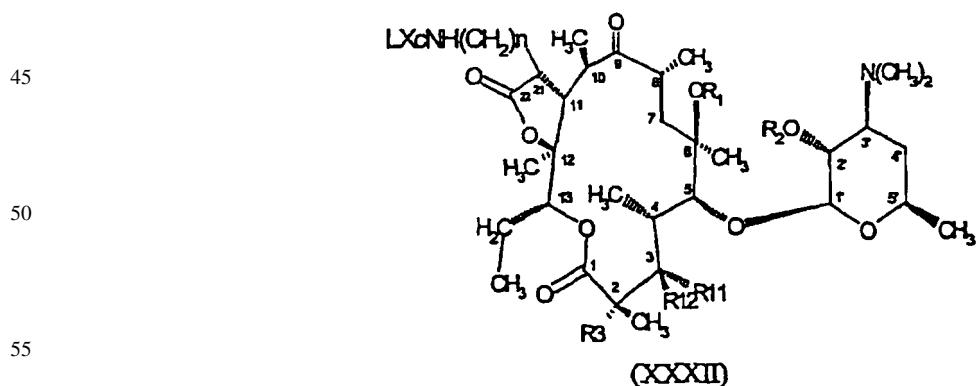
25 Los agentes halogenantes adecuados incluyen N-fluorobencenosulfonimida, SELECTFLUOR® para la fluoración, tribromuro de piridinio o bromuro de cianógeno para la bromación, o hexacloroetano para la cloración.

Una base conveniente para la reacción se selecciona de hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de sodio, hexametildisilazido de potasio, diisopropilamiduro de litio o piridina.

30 La reacción se realiza en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano o N-metilpirrolidona o una mezcla de los mismos, a una temperatura convenientemente en el intervalo de -78° a 60°C.

35 De manera alternativa, se puede introducir el grupo halo en la posición 2 del anillo de macrólido en un paso más temprano de la síntesis de compuestos de fórmula (I). De esta forma, por ejemplo, se puede introducir tratando un compuesto de fórmulas (II), (IX), (XII), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), (XXII) o (XXIII) a condición de que R_{11} junto con R_{12} sea un átomo de oxígeno, usando el método descrito anteriormente para obtener el compuesto (I) en el que R_3 es un grupo halo.

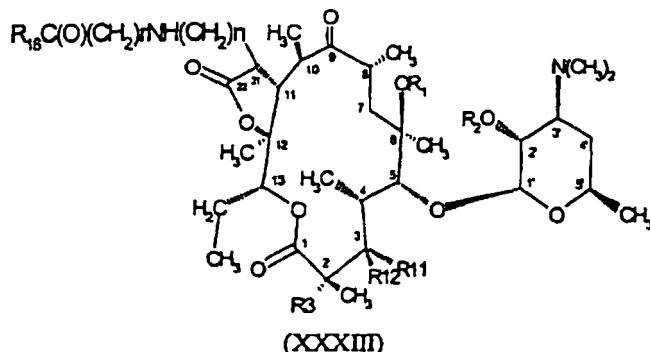
40 Los compuestos de fórmula (I) en la que R es $(CH_2)_nR_5$ se pueden preparar por ciclación intramolecular de un compuesto de fórmula (XXXII),



60 en la que L es un grupo saliente adecuado como halógeno (es decir cloro o bromo), X es una cadena de alqueno C_{4-5} opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados de oxoheterocíclico bicíclico fusionado de 9 ó 10 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno.

Es adecuado realizar la reacción en presencia de una base inorgánica o una base orgánica.

65 De forma alternativa, los compuestos de fórmula (I) en la que R es $(CH_2)_nR_5$ se pueden preparar por N-alquilación reductora intramolecular de un compuesto de fórmula (XXXIII)



15 en la que R_{16} son grupos heterocíclicos fusionados de 9 a 10 miembros, r es 3 ó 4. Esta reacción se realizó convenientemente en un disolvente aprótico tal como dicloroetano y en presencia de un agente reductor metálico adecuado tal como borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio.

20 Los compuestos de fórmulas (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XIa), (XVI), (XVIII), (XIX), (XXI) o (XXV) son compuestos conocidos o están disponibles de forma comercial o se pueden preparar usando método conocidos en la técnica.

La reacción de protección del nitrógeno se puede realizar con una imina apropiada tal como benzofenonimina en un disolvente aprótico por ejemplo diclorometano preferentemente a temperatura ambiente.

25 Cuando se desea aislar un compuesto de fórmula (I) como una de sus sales, por ejemplo una sal farmacéuticamente aceptable, esto se puede conseguir haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) en forma de base libre con una cantidad apropiada del ácido adecuado y en un disolvente adecuado tal como un alcohol (por ejemplo etanol o metanol), un éster (por ejemplo acetato de etilo) o un éter (por ejemplo éter dietílico o tetrahidrofurano).

30 Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse también a partir de otras sales, incluyendo otras sales farmacéuticamente aceptables, del compuesto de fórmula (I) utilizando métodos convencionales.

35 Reactivos protectores de hidroxíl adecuados son los descritos por T.W. Greeno y P.G.M. Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis 2^a edición, John Wiley & Son, Inc. 1991, que se incorporan por referencia. Ejemplos de reactivos protectores de hidroxíl adecuados incluyen anhídrido acético, anhídrido benzoico o un cloruro de trialquilsililo en un disolvente prótico. Ejemplos de disolventes apróticos son el diclorometano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano y similares.

40 Los grupos protectores de hidroxíl pueden ser eliminados mediante procedimientos habituales bien conocidos. Por ejemplo, cuando R_{2a} es un grupo trialquilsililo, éste se puede eliminar mediante tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio y ácido acético, o mediante reacción una fuente de iones fluoruro tal como tris(hidrogenofluoruro) de trietilamina, llevándose a cabo convenientemente este proceso en un disolvente tal como tetrahidrofurano o acetoni-trilo. Si R_2 ó R_{2a} es alcanoilo (por ejemplo acetilo o benzoilo) éstos pueden ser eliminados por tratamiento con un alcohol (por ejemplo metanol o etanol).

45 En cualquiera de las fórmulas (I), (II), (XI), (XIV), (XVII), (XXI), (XXXII) o (XXXIII) mostradas anteriormente, cuando existe un átomo de carbono asimétrico y no se muestra configuración específica, entonces la fórmula incluye todas las configuraciones posibles.

50 Se pueden preparar estereoisómeros específicos de los compuestos de fórmula (I) como se definió en la fórmula la y 16 básicamente libres de los otros estereoisómeros usando procedimientos generales descritos anteriormente partiendo del estereoisómero apropiado de fórmula (II).

55 Los procedimientos descritos anteriormente para preparar los compuestos de fórmula (II) darán en general una mezcla de diastereoisómeros.

60 Los estereoisómeros individuales de los compuestos de fórmula (II) se pueden separar unos de otros por técnicas convencionales como cristalización fraccionada o más especialmente por cromatografía en columna, usando por ejemplo una columna de sílice.

En una realización preferida de la invención se puede preparar el estereoisómero individual de fórmula (1a) en la cual R es NH_2 , mediante la reacción de epimerización de un compuesto de fórmula (1b) o mezcla de (1a) y (1b) en las cuales R es NH_2 . La reacción se lleva a cabo en presencia de benzaldehído y DBU, seguida de hidrólisis del derivado de imina con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico. La reacción se realiza convenientemente en un disolvente aprótico tal como, por ejemplo, tolueno, N,N-dimetilformamida.

La asignación de la configuración R o S en la posición 21 se ha efectuado de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog, Experientia 1956, 12, 81.

ES 2 275 621 T3

Cuando los ejemplos se obtienen como una mezcla diastereoisómera de 21R y 21S, los espectros de ^1H -RMN se refieren, salvo que se indique otra cosa, al espectro de ^1H -RMN del diastereoisómero predominante (es decir, 21S).

En los Intermedios y los Ejemplos, a no ser que se exprese de otra manera:

5 Los espectros de resonancia magnética de protón (^1H -RMN) se registraron a 500 MHz, los desplazamientos químicos se indican en ppm a campo bajo (δ) a partir del Me_4Si , usado como patrón interno y se asignan como singletes (s), dobletes (d), dobletes de dobletes (dd), tripletes (t), cuartetos (c) o multipletes (m). Los espectros de masas se adquirieron con un sistema Hewlett Packard 1100 MSD equipado con una bomba binaria (Agilent Technologies),
10 que funcionaba en el modo de ionización de electropulverización positiva. Los datos de LC/MS (Cromatografía líquida/espectroscopía de masas, por sus siglas en inglés) se obtuvieron usando un sistema de LC HP 1100 (Agilent Technologies) equipado con un detector de dispersión de luz evaporativo Sedex modelo 75 (Sedere) acoplado con un espectrómetro de masas Platform LCZ (Micromasas) que funcionaba en el modo de ionización de electropulverización positiva. Las condiciones del análisis cromatográfico fueron: columna Waters XTerra MS C18 (4,6 x 30 mm, 2,5 μm);
15 caudal 0,8 ml/min; fase móvil: disolución acuosa de NH_4OAc (10 mM, pH 6,8) (A) y acetonitrilo (B).

Las purificaciones por LC (Cromatografía líquida, por sus siglas en inglés) se realizaron con un sistema semi-preparativo Waters 600 equipado con un sistema de bombeo binario y un detector UV de Jasco. Las condiciones del análisis cromatográfico fueron: columna Supelcosil ABZ+Plus (10 cm x 21,2 mm, 5 μm); caudal 8 ml/min; fase móvil:
20 disolución acuosa de NH_4OAc (10 mM, pH 6,8) (A) y acetonitrilo (B).

La cromatografía en columna se realizó sobre gel de sílice 60 (230-400 mallas ASTM-Merck AG Darmstadt, Alemania). El control de la CCF (cromatografía en capa fina) se realizó usando Merck 60 F₂₅₄ como placa de TLC.

25 Las separaciones de fases se realizaron usando un dispositivo de microfiltración-tubo de filtración con soporte de polipropileno (Whatman).

Los lavados de resinas se realizaron en un tubo Extract-clean (Alltech).

30 Las purificaciones de los productos brutos se realizaron mediante cartuchos SCX (Varian).

La resina de PS-Trisamina (basada en poliestireno) (Argonaut Technologies Inc.) se usó para eliminar el exceso de reactivos.

35 Las abreviaturas que se han utilizado en la descripción de los métodos de síntesis que figuran a continuación son: salmuera para disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, DBU para 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, DCE para 1,2-dicloroetano, DCM para diclorometano, DIPEA para N,N-diisopropiletilamina, DMAP para 4-dimetilaminopiridina, DMF para N,N-dimetilformamida, DMSO para dimetilsulfóxido, EDC para hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, Et₂O para éter dietílico, EtOAc para acetato de etilo, HATU para hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, HOBT para 1-hidroxibenzotriazol hidrato, iPrOH para 2-propanol, MeOH para metanol, MTBE para *terc*-butil-metil-éter, TEA para trietilamina y THF para tetrahidrofurano, p para peso.

Intermedio 1

45 2'-O-acetyl-11,12-carbonato-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-eritromicina A

A una disolución de 2'-O-acetyl-3-decladinosil-6-O-metil-3-oxo-eritromicina A (0,500 g) en DCM anhidro (20 mL) se le añadieron de forma secuencial en atmósfera de nitrógeno, piridina (1,5 mL) y fosgeno (disolución al 20% en tolueno, 1 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente, entonces se detuvo con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL). Se lavó la fase orgánica con agua (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (“flash”) (eluyendo con: DCM\MeOH 90\10) para dar el *compuesto del título* (0,360 g).

55 CCF: DCM\MeOH 90\10 (R_f = 0,6).

Intermedio 2

2'-O-acetyl-3-decladinosil-11-desoxi-10,11-dideshidro-6-O-metil-3-oxo-eritromicina A

60 A una disolución de Intermedio 1 (0,210 g) en una mezcla 2\1 de EtOAc\tolueno (6 mL), se le añadió DBU (0,05 mL) y se calentó la mezcla a 85°C durante 6 h. Se dejó a la mezcla de reacción alcanzar la temperatura ambiente, se evaporó el disolvente y el producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 90\10) para dar el *compuesto del título* (0,150 g).

65 CCF: DCM\MeOH 90\10 (R_f = 0,7).

ES 2 275 621 T3

Intermedio 3

2'-O-acetil-12-cloroetanoil-3-decladinosil-11-desoxi-10,11-dideshidro-6-O-metil-3-oxo-eritromicina A

5 A una disolución de Intermedio 2 (0,150 g) en DCM anhídrico (3 mL) enfriada a 0°C, se le añadieron de forma secuencial en atmósfera de nitrógeno piridina (0,05 mL), anhídrido cloroacético (0,065 g) y DMAP (5 mg). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h, entonces se detuvo con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 80\20) para dar el *compuesto del título* (0,060 g).

10 CCF: DCM\MeOH 90\10 (Rf = 0,8).

Intermedio 4

(11S,21R)-2'-O-acetil-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(iminometil)-metilen]-eritromicina A

20 A una disolución del ejemplo 1 (0,137 g) en iPrOH (20 mL) se le añadió níquel Raney (0,100 g). Se saturó la mezcla de reacción con hidrógeno (506,5 kPa (5 atm)) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de eliminar el catalizador por filtración y evaporar el disolvente a presión reducida, se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 95\5) para dar el *compuesto del título* (0,012 g).

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,61, 7,07 (t+t, 1H), 4,94, 4,82 (dd+dd, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,39, 4,38 (d+d, 1H), 4,24, 4,22 (d+d, 1H), 3,83 (c, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,02, 2,90 (d+d, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,65, 2,64 (s+s, 3H), 2,60, 2,50 (m+m, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,07, 2,06 (s+s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,77-1,64 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,50, 1,46 (s+s, 3H), 1,33 (d+d, 6H), 1,32 (s, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,17 (m, 1H), 1,14 (s, 3H), 0,97, 0,96 (d+d, 6H), 0,83, 0,80 (t+t, 3H).

30 CCF: DCM\MeOH 95\5 (Rf = 0,65).

Intermedio 5

(11S,21R)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(iminometil)-metilen]-eritromicina A

35 Una disolución de Intermedio 4 (0,010 g) en MeOH (1 mL) se agitó durante 48 h, después se concentró a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,009 g).

40 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,61, 7,09 (t+t, 1H), 4,94, 4,83 (dd +dd, 1H), 4,86 (m ancho, 1H), 4,32, 4,30 (d+d, 1H), 4,26, 4,24 (d+d, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,13-3,10, 2,96 (m, 3H) 3,02 (m, 1H), 2,88 (s ancho, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 1,95 (m, 1H), 1,85, 1,76 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,49, 1,46 (s+s, 3H), 1,4-1,3 (m, 6H), 1,30-1,14 (m, 2H), 1,0-0,9 (d, 3H), 0,84, 0,81 (t+t, 3H).

CCF: DCM\MeOH 95\5 (Rf = 0,45).

45 Intermedio 6

2',4"-O-diacetil-6-O-metil-eritromicina A

50 A una disolución de 6-O-metil-eritromicina A (50 g) en DCM anhídrico (240 mL), se le añadieron a 0°C en atmósfera de nitrógeno TEA (26,1 mL), DMAP (0,392 g) y anhídrido acético (15,2 mL). Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 45 minutos y a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó entonces la mezcla con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (240 mL) y se extrajo con DCM (2 x 200 mL). Se neutralizó la fase acuosa con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo de nuevo con DCM (2 x 200 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para dar el *compuesto del título* (50,7 g).

55 m/z ([MH]⁺) = 832.

Intermedio 7

11,12-Carbonato-2',4"-O-diacetil-11,12-didesoxi-6-O-metil-eritromicina A

60 A una disolución de Intermedio 6 (200 g) en DCM anhídrico (1600 mL) enfriada a 0°C, se le añadieron en atmósfera de nitrógeno piridina (117 mL) y una disolución de trifosgeno (71,2 g) en DCM anhídrico (400 mL). Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 15 h. Se diluyó entonces la mezcla con agua (750 mL) y se extrajo con DCM (2 x 500 mL). Se lavó la capa orgánica con agua (3 x 300 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el *compuesto del título* (200 g).

m/z ([MH]⁺) = 858.

ES 2 275 621 T3

Intermedio 8

11-desoxi-2',4"-O-diacetil-10,11-dideshidro-6-O-metil-eritromicina A

5 A una disolución de Intermedio 7 (50,5 g) en una mezcla 2\1 de tolueno\EtOAc (675 mL), se le añadió DBU (12 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante a 85°C durante 8 h y a temperatura ambiente durante 5 h. Se diluyó entonces la mezcla de reacción con salmuera (250 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 350 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto bruto por cristalización (en acetona\agua) para dar el *compuesto del título* (46 g).

10 m/z ([MH]⁺) = 814.

Intermedio 9

12-Cloroetanoil-11-desoxi-2',4"-O-diacetil-10,11-dideshidro-6-O-metil-eritromicina A

15 A una disolución de Intermedio 8 (20 g) en DCM anhídrico (340 mL) enfriada a 0°C se le añadieron en atmósfera de nitrógeno piridina (6 mL) y anhídrido cloroacético (8,4 g) y se dejó a la reacción alcanzar la temperatura ambiente. Después de 16 h se lavó la mezcla de reacción con agua (300 mL), una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (150 mL) y salmuera (150 mL) después se extrajo con DCM (2 x 300 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se disolvió el producto bruto en acetona (50 mL) y se le añadió agua (100 mL) con agitación vigorosa. Se filtró el precipitado y se secó a vacío para dar el *compuesto del título* (20,4 g).

20 m/z ([MH]⁺) = 890.

Intermedio 10

2'-O-acetyl-12-cloroetanoil-3-decladinosil-11-desoxi-10,11-dideshidro-6-O-metil-eritromicina A

25 A una disolución de Intermedio 9 (20,2 g) en THF (200 mL) enfriada a 0°C se le añadió gota a gota una disolución acuosa de HCl 3 N (400 mL). Se dejó a la mezcla de reacción alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se neutralizó la disolución con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (2 x 200 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó el producto bruto por filtración rápida en gel de sílice (eluyendo con: DCM\MeOH 95\5) para dar el *compuesto del título* (15,4 g).

30 m/z ([MH]⁺) = 690.

Intermedio 11

(11S,21R)-2'-O-acetyl-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-12,11-[oxicarbonil-(ciano)-metilen]-eritromicina A

35 A una disolución de Intermedio 10 (0,400 g) en DMF anhídrico (30 mL) se le añadió en atmósfera de nitrógeno cianuro de potasio (0,380 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, se detuvo con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL) y se extrajo con DCM (70 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 90\10) para dar el *compuesto del título* (0,430 g).

CCF: DCM\MeOH 90\10 (Rf = 0,50).

Intermedio 12

(11S,21R)-2'-O-acetyl-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-12,11-[oxicarbonil-(iminometil)-metilen]-eritromicina A

40 e

Intermedio 13

(11S,21R)-2'-O-acetyl-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-12,11-[oxicarbonil-(aminometil)-metilen]-eritromicina A

45 A una disolución de Intermedio 11 (0,100 g) en iPrOH (10 mL) se le añadió níquel Raney (0,100 g). Se saturó la mezcla con hidrógeno (478,5 kPa (5 atm)) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de eliminar el catalizador por filtración y evaporar el disolvente, se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCMMeOH 90\10) para dar el *compuesto del título* 12 (0,038 g) y el *compuesto del título* 13 (0,027 g).

50 CCF: DCM\MeOH 90\10, Rf (Intermedio 12) = 0,43.

CCF: DCM\MeOH 90\10, Rf (Intermedio 13) = 0,2.

ES 2 275 621 T3

Intermedio 14

(11*S,21R*)-2'-*O*-acetil-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-*O*-metil-12,11-[oxicarbonil-(cloroacetamidometil)-metilen]-eritromicina A

5 A una disolución de Intermedio 13 (0,054 g) en DCM anhidro (2 mL) se le añadieron de forma secuencial en atmósfera de nitrógeno piridina (0,010 mL), anhídrido cloroacético (0,016 g) y DMAP (una cantidad catalítica). Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h. Se detuvo la reacción con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) y se extrajo con DCM (10 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 98\2) para dar el *compuesto del título* (0,036 g).

CCF: DCM\MeOH 90\10 (Rf = 0,43).

15 Intermedio 15

(11*S,21R*)-2'-*O*-acetil-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-*O*-metil-12,11-[oxicarbonil-(clorobutiramidometil)-metilen]-eritromicina A

20 A una disolución de Intermedio 13 (0,100 g) en DCM anhidro (4 mL) se le añadieron de forma secuencial en atmósfera de nitrógeno piridina (0,024 mL), cloruro de 4-clorobutirilo (0,016 mL) y DMAP (una cantidad catalítica). Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 h. Se detuvo la reacción con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) y se extrajo con DCM (20 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 95\5) para dar el *compuesto del título* (0,100 g).

CCF: DCM\MeOH 90\10 (Rf = 0,40).

m/z ([MH]⁺) = 789.

30 Intermedio 16

2'-*O*-acetil-12-aminoetanoil-3-decladinosil-11-desoxi-10,11-dideshidro-6-*O*-metil-eritromicina A

35 A una disolución de Intermedio 10 (3 g) en DMSO (40 mL) se le añadió gota a gota a lo largo de 10 min a temperatura ambiente una disolución acuosa de amoniaco al 32% (8 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a 50°C. Después de enfriar a 0°C, se le añadió agua (40 mL) y se extrajo la mezcla con MTBE (2 x 45 mL). Se lavaron las capas orgánicas recogidas con salmuera (40 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para dar el *compuesto del título* (2,5 g).

40 CCF: DCM \MeOH 10\1 (Rf= 0,28).

Intermedio 17

45 2'-*O*-acetil-12-(bencidriliden)-aminoetanoil-3-decladinosil-11-desoxi-10,11-dideshidro-6-*O*-metil-eritromicina A

Se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno una disolución de Intermedio 16 (4,0 g) y benzofeno-nimina (2,6 mL) en DCM anhidro (40 mL). Después de 36 h se detuvo la reacción con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (3 x 300 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 95\5) para dar el *compuesto del título* (3,5 g).

CCF: DCM\MeOH 10\1 (Rf = 0,38).

Intermedio 18

55 (11*S,21R,S*)-2'-*O*-acetil-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-*O*-metil-12,11-[oxicarbonil-(bencidrilidenamino)-metilen]-eritromicina A

60 Se agitó a temperatura ambiente durante 3 h una disolución de Intermedio 17 (3,0 g) y DBU (0,540 mL) en acetonitrilo (135 mL) y agua (15 mL). Tras evaporar el disolvente, se disolvió el producto bruto en DCM (300 mL) y se lavó con agua (100 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el *compuesto del título* (3,0 g).

CCF: DCM\MeOH 10\1 (Rf = 0,38).

65

ES 2 275 621 T3

Intermedio 19

11-desoxi-2',4"-O-diacetil-10,11-dideshidro-12-metoxicarboniletanoil-6-O-metil-eritromicina A

5 A una disolución de Intermedio 8 (0,500 g) en tolueno anhídrico (100 mL) en atmósfera de nitrógeno, se le añadieron a 0°C piridina (0,250 mL) y cloruro de metilmalonilo (0,158 mL). Se dejó a la temperatura alcanzar la temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, se añadió agua (50 mL), se lavó la capa orgánica con salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto bruto por filtración rápida en gel de sílice para dar el *compuesto del título* (0,560 g).

10 m/z ([MH]⁺) = 914.

Intermedio 20

2'-O-acetil-3-decladinosil-11-desoxi-10,11-dideshidro-12-metoxicarboniletanoil-6-O-metil-eritromicina A

e

Intermedio 21

2'-O-acetil-3-decladinosil-11-desoxi-10,11-dideshidro-12-carboxietanoil-6-O-metil-eritromicina A

20 Se agitó a temperatura ambiente durante 6 h una disolución de Intermedio 19 (0,500 g) en una disolución acuosa de HCl 2 N (50 mL) y THF (1 mL). Entonces se enfrió la mezcla a 0°C y se le añadió una disolución acuosa saturada de carbonato de potasio hasta que se obtuvo un pH = 9. Se extrajo la mezcla con DCM (2 x 50 mL), se lavó la fase orgánica con salmuera (25 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía instantánea el producto bruto (eluyendo con: DCM\MeOH = 95\5) para dar el *compuesto del título* 20 (0,180 g), y el *compuesto del título* 21 (0,180 g).

30 m/z ([MH]⁺) (Intermedio 20) = 714.

m/z ([MH]⁺) (Intermedio 21) = 700.

Intermedio 22

(10R,S,11S,21R,S)-2'-O-acetil-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-12,11-[oxicarbonil-(metoxicarbonil)-metilen]-eritromicina A

40 Se agitó a 40°C durante 6 h una disolución de Intermedio 20 (0,150 g) y DBU (0,050 mL) en agua (1,5 mL) y acetonitrilo (13,5 mL). Después de evaporar el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (20 mL), se lavó la fase orgánica con agua (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 95\5) para dar el *compuesto del título* (0,070 g).

45 m/z ([MH]⁺) = 714.

Intermedio 23

(10R,S,11R)-2'-O-Acetyl-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-12,11-[oxicarbonilmetilen]-eritromicina A

50 Se calentó a reflujo durante 4 h una mezcla del Intermedio 22 (0,050 g) y cloruro de litio (0,006 g) en DMF (1 mL). Se dejó a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente y se vertió en una disolución acuosa de NaHCO₃ al 3% a 0°C, entonces se extrajo con DCM (2 x 15 mL). Se lavó la fase orgánica con agua (2 x 10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (DCM\MeOH: 95\5) para dar el *compuesto del título* (0,010 g).

m/z ([MH]⁺) = 656.

Intermedio 24

(11S,21S)-2'-O-acetil-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(cloro)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

60 A una disolución del Ejemplo 7 (0,335 g) en acetonitrilo anhídrico (3 mL) se le añadió bajo una atmósfera de nitrógeno cloroacetaldehído (disolución al 50% en peso en agua, 0,127 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 20 h a temperatura ambiente. Se le añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,500 mL) y ácido acético (0,041 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante 6 h a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente se disolvió el residuo en DCM (25 mL) y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (10

ES 2 275 621 T3

mL). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,300 g).

5 m/z ([MH]⁺) = 731.

Intermedio 25

(*11S,21R*)-2'-*O*-acetil-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-*O*-metil-12,11-[oxicarbonil-(3-quinolinil-carbonilaminometil)-metilen]-eritromicina A

10 A una disolución de Intermedio 13 (0,028 g) en DMF anhidro (2,5 mL) se le añadieron de forma secuencial en atmósfera de nitrógeno ácido 3-quinolincáboxílico (0,008 g), HATU (0,017 g) y DIPEA (0,017 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h y después se evaporó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo en DCM (15 mL) y se lavó con agua (10 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea para dar el *compuesto del título* (0,022 g).

15 CCF: DCM\MeOH 90\10 (Rf = 0,37).

Intermedio 26

20 (*11S,21R*)-21-*O*-acetil-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-*O*-metil-12,11-[oxicarbonil-(4-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-butiramidometil)-metilen]-eritromicina A

25 A una disolución de Intermedio 13 (0,050 g) en DMF anhidro (5 mL) se le añadieron de forma secuencial en atmósfera de nitrógeno Intermedio 49 (0,019 g), HATU (0,030 g) y DIPEA (0,031 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h, y después se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo en DCM (20 mL), se lavó la fase orgánica con agua (15 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea para dar el *compuesto del título* (0,042 g).

30 CCF: DCM\MeOH 90\10 (Rf = 0,37).

Intermedio 27

(*11S,21R*)-2'-*O*-acetil-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-*O*-metil-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-propionamidometil)-metilen]-eritromicina A

35 A una disolución de Intermedio 13 (0,050 g) en DMF anhidro (5 mL) se le añadieron de forma secuencial en atmósfera de nitrógeno Intermedio 48 (0,020 g), HATU (0,030 g) y DIPEA (0,031 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h, y después se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo en DCM (15 mL), se lavó la fase orgánica con agua (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea para dar el *compuesto del título* (0,042 g).

40 CCF: DCM\MeOH 90\10 (Rf = 0,28).

Intermedio 28

45 (*11S,21R*)-2'-*O*-acetil-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-*O*-metil-12,11-[oxicarbonil-(2-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-acetamidometil)-metilen]-eritromicina A

50 A una disolución de 3-(1H-imidazol-4-il)-piridina (0,005 g) en DMF anhidro (2 mL) enfriada a 0°C se le añadió en atmósfera de nitrógeno hidruro de sodio (0,001 g). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 h, entonces se le añadió una disolución de Intermedio 14 (0,030 g) en DMF anhidro (1 mL). Después de 16 h a temperatura ambiente se detuvo la reacción con agua (5 mL) y se extrajo la mezcla con DCM (10 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se concentró a presión reducida y se purificó el producto bruto por CCF preparativa (eluyendo con: DCM\MeOH 90\10) para dar el *compuesto del título* (0,020 g).

55 CCF: DCM\MeOH 90\10 (Rf = 0,35).

Intermedio 29

60 (*11S,21R*)-2'-*O*-acetil-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-*O*-metil-12,11-[oxicarbonil-(1-(pirrolidin-2-ona)-metil)-metilen]-eritromicina A

65 A una disolución de Intermedio 15 (0,095 g) en DMF anhidro (8 mL) enfriada a 0°C, se le añadió en atmósfera de nitrógeno hidruro de sodio (0,004 g). Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 18 h. Se le añadió agua (5 mL) y se extrajo con una mezcla de Et_2O \DCM 80\20 (3 x 10 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se concentró a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 90\10) para dar el *compuesto del título* (0,050 g).

m/z ([MH]⁺) = 753.

ES 2 275 621 T3

Intermedio 30

(11*S*,21*R*)-2'-*O*-acetil-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-*O*-metil-12,11-[oxicarbonil-(2-(quinoxalin-2-ilsulfanil)-acetamidometil)-metilen]-eritromicina A

- 5 A una disolución de Intermedio 13 (0,075 g) en DMF anhidro (7 mL) se le añadieron de forma secuencial en atmósfera de nitrógeno ácido (quinoxalin-2-ilsulfanil)-acético (0,029 g), HATU (0,046 g) y DIPEA (0,030 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en DCM (20 mL). Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 15 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía instantánea el producto bruto (eluyendo con: DCM\MeOH 90\10) para dar el *compuesto del título* (0,069 g).
- 10
- 11,12-Carbonato-2',4"-*O*-diacetil-11,12-didesoxi-6-*O*-alil-eritromicina A
- 15 m/z ([MH]⁺) = 887.

Intermedio 31

(11*S*,21*R*)-2'-*O*-acetil-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-*O*-metil-12,11-[oxicarbonil-(3-(quinoxalin-2-ilsulfanil)-propionamidometil)-metilen]-eritromicina A

- 20 A una disolución de Intermedio 13 (0,030 g) en DMF anhidro (3 mL) se le añadieron de forma secuencial en atmósfera de nitrógeno ácido 3-(quinoxalin-2-ilsulfanil)-propiónico (0,012 g), HATU (0,018 g) y DIPEA (0,012 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, después se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM (15 mL), se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía instantánea el producto bruto (eluyendo con: DCM\MeOH 90\10) para dar el *compuesto del título* (0,035 g).
- 25
- 26 m/z ([MH]⁺) = 901.

Intermedio 32

- 30 (11*S*,21*R*)-2'-*O*-acetil-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-*O*-metil-12,11-[oxicarbonil-[(quinolin-4-ilmetilen)-amino]-metil]-metilen]-eritromicina A
- 35 Se calentó a 50°C durante 8 h en atmósfera de nitrógeno una disolución de Intermedio 13 (0,090 g) y quinolin-4-carbaldehído (0,023 g) en tolueno anhidro (5 mL). La evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,100 g).
- 40 m/z ([MH]⁺) = 824.

Intermedio 33

2',4"-*O*-diacetil-6-*O*-alil-eritromicina

- 45 A una disolución de 6-*O*-alil-eritromicina A (1 g) en DCM anhidro (5 mL) enfriada a 0°C, se le añadieron en atmósfera de nitrógeno TEA (0,5 mL), DMAP (0,008 g) y anhídrido acético (0,31 mL). Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante una noche. Entonces se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (30 mL), se extrajo la mezcla con DCM (2 x 50 mL). La fase acuosa se neutralizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo de nuevo con DCM (2 x 50 mL). Se secaron sobre Na₂SO₄ las fases orgánicas combinadas, y se evaporaron a presión reducida para dar el *compuesto del título* (1 g).
- 50
- 51 m/z ([MH]⁺) = 858.

Intermedio 34

55 11,12-Carbonato-2',4"-*O*-diacetil-11,12-didesoxi-6-*O*-alil-eritromicina

- A una disolución de Intermedio 33 (4,13 g) en DCM anhidro (85 mL), se le añadieron a 0°C en atmósfera de nitrógeno piridina (0,8 mL) y después fosgeno (disolución al 20% en tolueno, 2,55 mL). Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó entonces la mezcla de reacción con agua (150 mL) y se extrajo con DCM (2 x 200 mL). Se lavó la capa orgánica con agua (3 x 100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para dar el *compuesto del título* (4,02 g).
- 60
- 61 m/z ([MH]⁺) = 884.

ES 2 275 621 T3

Intermedio 35

11-Desoxi-2',4"-O-diacetil-10,11-dideshidro-6-O-alil-eritromicina

5 A una disolución de Intermedio 34 (4,02 g) en tolueno (45 mL) y EtOAc (23 mL), se le añadió a temperatura ambiente DBU (0,71 mL). Se calentó la mezcla resultante a 85°C durante 6 h. Se diluyó entonces la mezcla con salmuera (100 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente a presión reducida y la purificación por cromatografía instantánea del producto bruto (eluyendo con: DCM\MeOH\NH₄OH 95\4\0,01) dieron el *compuesto del título* (1,70 g).

10 m/z ([MH]⁺) = 840.

Intermedio 36

12-Cloroetanoil-11-desoxi-2',4"-O-diacetil-10,11-dideshidro-6-O-alil-eritromicina A

15 A una disolución de Intermedio 35 (1,7 g) en DCM anhídrico (50 mL) enfriada a 0°C, se le añadieron en atmósfera de nitrógeno piridina (0,66 mL), DMAP (0,012 g) y anhídrido cloroacético (0,695 g). Se agitó la mezcla resultante durante 30 min a 0°C y después a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se diluyó la mezcla con agua (50 mL), se neutralizó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Se lavó la fase orgánica con agua (3 x 75 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para dar el *compuesto del título* (1,8 g).

20 m/z ([MH]⁺) = 916.

Intermedio 37

2'-O-acetil-12-cloroetanoil-3-decladinosil-11-desoxi-10,11-dideshidro-6-O-alil-eritromicina A

25 A una disolución de Intermedio 36 (1,8 g) en THF (35 mL), se le añadió una disolución acuosa de HCl 6 N (10 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante durante una noche a temperatura ambiente, entonces se diluyó con agua (50 mL). Se llevó el pH de la disolución a 8-9 por adición de NaHCO₃ sólido y una disolución acuosa de NaOH al 1%, entonces se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 100 mL). La evaporación del disolvente a presión reducida y el tratamiento del residuo con Et₂O dio el *compuesto del título* (1,4 g).

30 m/z ([MH]⁺) = 716.

Intermedio 38

(11S,21R)-2'-O-acetil-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-alil-12,11-[oxicarbonil-(ciano)-metilen]-eritromicina A

35 A una disolución de Intermedio 37 (1,3 g) en DMF anhídrico (40 mL) se le añadió en atmósfera de nitrógeno cianuro de potasio (0,500 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se detuvo con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (50 mL) y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH\NH₄OH 95\4\0,01) para dar el *compuesto del título* (0,42 g).

40 m/z ([MH]⁺) = 707.

Intermedio 39

2'-O-acetil-12-azidoetanoil-3-decladinosil-11-desoxi-10,11-dideshidro-6-O-alil-eritromicina A

45 A una disolución de Intermedio 37 (1,42 g) en DMF anhídrico (110 mL), se le añadió en atmósfera de nitrógeno azida de sodio (0,211 g). Se calentó la mezcla a 80°C durante 10 min, entonces se detuvo con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el *compuesto del título* (1,36 g).

50 m/z ([MH]⁺) = 723.

Intermedio 40

2'-O-acetil-12-aminoetanoil-3-decladinosil-11-desoxi-10,11-dideshidro-6-O-alil-eritromicina A

55 A una disolución de Intermedio 39 (1,36 g) en THF (25 mL), se le añadieron trifenilfosfina (0,985 g) y agua (0,034 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Después de evaporar el disolvente, se disolvió el residuo en DCM (100 mL) y se lavó la disolución con agua (2 x 100 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el *compuesto del título* (1,30 g).

60 m/z ([MH]⁺) = 697.

ES 2 275 621 T3

Intermedio 41

2'-O-acetil-12-(bencidriliden)-aminoetanoil-3-decladinosil-11-desoxi-10,11-dideshidro-6-O-alil-eritromicina A

5 Se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno una disolución de Intermedio 40 (1,30 g) y benzofenonimina (0,9 mL) en DCM anhídrico (15 mL). Después de 30 h se detuvo la reacción con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,60 g).

10 m/z ([MH]⁺) = 861.

Intermedio 42

(11S,21R,S)-2'-O-acetil-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-alil-12,11-[oxicarbonil-(bencidrilidenamino)-metilen]-eritromicina A

15 Se agitó a temperatura ambiente durante 2 h una disolución de Intermedio 41 (1,60 g) y DBU (0,3 mL) en acetoni-trilo (90 mL) y agua (9 mL). Después se evaporaron los disolventes y se disolvió el producto bruto en DCM (100 mL). Se lavó la mezcla con agua (2 x 100 mL), se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida.
20 Se purificó el producto bruto mediante cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH\NH₃ 9,5\0,4\0,03) para dar el compuesto del título (0,528 g).

m/z ([MH]⁺) = 861.

25 Intermedio 43

(4-Piridin-1-il-1H-imidazol-1-il)acetato de metilo

30 A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,769 g) en DMF anhídrico (30 mL) en atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota a temperatura ambiente una disolución de 3-(1*H*-imidazol-4-il)-piridina (3 g) en DMF anhídrico (10 mL). Se agitó la mezcla durante 30 min, entonces se le añadió gota a gota bromoacetato de metilo (2,4 mL). Después de agitar durante 2 h se evaporó el disolvente a presión reducida, se diluyó el residuo con EtOAc (200 mL) y se lavó con agua (50 mL). Se extrajo más la fase acuosa con EtOAc (2 x 40 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 , se concentró a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 95\5) para dar el compuesto del título (2,78 g).

35 m/z ([MH]⁺) = 218.

Intermedio 44

3-(4-Piridin-3-il-1H-imidazol-1-il)propionato de metilo

40 A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,165 g) en DMF anhídrico (2,5 mL) enfriada a 0°C se le añadió gota a gota en atmósfera de nitrógeno una disolución de 3-(1*H*-imidazol-4-il)-piridina (1 g) en DMF anhídrico (5 mL).
45 Se agitó la mezcla durante 15 min a temperatura ambiente, entonces se añadió gota a gota una disolución de 3-bromopropanoato de metilo (0,830 mL) en DMF anhídrico (5 mL). Después de agitar durante 2 h a 70°C, se evaporó el disolvente a presión reducida, se diluyó el residuo con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (15 mL). Se extrajo más la fase acuosa con EtOAc (3 x 15 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se concentraron a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 95\5 a 50 90\10) para dar el compuesto del título (0,530 g).

50 m/z ([MH]⁺) = 232.

Intermedio 45

4-(4-Piridin-3-il-1H-imidazol-1-il)butirato de metilo

55 A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,745 g) en DMF anhídrico (8 mL) enfriada a 0°C se le añadió gota a gota en atmósfera de nitrógeno una disolución de 3-(1*H*-imidazol-4-il)-piridina (3 g) en DMF anhídrico (16 mL).
60 Se agitó la mezcla durante 15 min a temperatura ambiente, entonces se le añadió gota a gota una disolución de 4-cloro-butanoato de metilo (2,76 mL) en DMF anhídrico (16 mL). Después de agitar durante 2,5 h a 70°C se evaporó el disolvente a presión reducida, se diluyó el residuo con EtOAc (150 mL) y se lavó con agua (50 mL). Se extrajo más la fase acuosa con EtOAc (3 x 40 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se concentraron a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 96\4) para dar el compuesto del título (2,2 g).

65 m/z ([MH]⁺) = 246.

Intermedio 46

5-(4-Piridin-3-il-1H-imidazol-1-il)pentanoato de metilo

5 A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,745 g) en DMF anhidro (8 mL) enfriada a 0°C se le añadió gota a gota en atmósfera de nitrógeno una disolución de 3-(1*H*-imidazol-4-il)-piridina (3 g) en DMF anhidro (16 mL). Se agitó la mezcla durante 15 min a temperatura ambiente, entonces se añadió gota a gota una disolución de 5-bromopentanoato de metilo (3,55 mL) en DMF anhidro (16 mL). Despues de agitar durante 2 h a 70°C, se evaporó el disolvente a presión reducida, se diluyó el residuo con EtOAc (150 mL) y se lavó con agua (50 mL). Se extrajo más 10 la fase acuosa con EtOAc (3 x 40 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 96\4) para dar el *compuesto del título* (4,25 g).

m/z ([MH]⁺) = 260.

15 Intermedio 47

(4-Piridin-3-il-imidazol-1-il)-acetato de sodio

20 A una disolución de Intermedio 43 (0,100 g) en acetona (2 mL) a temperatura ambiente se le añadió una disolución acuosa de NaOH 1 M (0,46 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h, después a reflujo durante 8 h. La evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,100 g).

m/z ([MH]⁺) = 204.

25 Intermedio 48

3-(4-Piridin-3-il-imidazol-1-il)-propionato de sodio

30 A una disolución de Intermedio 44 (0,100 g) en acetona (1 mL) a temperatura ambiente se le añadió una disolución acuosa de NaOH 1 M (0,43 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 h. La evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,099 g).

m/z ([MH]⁺) = 218.

35 Intermedio 49

4-(4-Piridin-3-il-imidazol-1-il)-butirato de sodio

40 A una disolución de Intermedio 45 (0,100 g) en acetona (1 mL) a temperatura ambiente se le añadió una disolución acuosa de NaOH 1 M (0,40 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 h. La evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,096 g).

m/z ([MH]⁺) = 232.

45 Intermedio 50

5-(4-Piridin-3-il-imidazol-1-il)-pentanoato de sodio

50 A una disolución de Intermedio 46 (0,100 g) en acetona (1 mL) a temperatura ambiente se le añadió una disolución acuosa de NaOH 1 M (0,38 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. La evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,095 g).

m/z ([MH]⁺) = 246.

55 Intermedio 51

1-Metoxi-2-(4-piridin-3-il-1H-imidazol-1-il)etanol

60 A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,166 g) en DMF anhidro (3 mL) enfriada a 0°C se le añadió gota a gota en atmósfera de nitrógeno una disolución de 3-(1*H*-imidazol-4-il)-piridina (1 g) en DMF anhidro (5 mL). Se dejó a la mezcla de reacción alcanzar la temperatura ambiente y después de 15 min se le añadió gota a gota una disolución de dimetilacetal del bromoacetaldehído (0,816 mL) en DMF anhidro (5 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 70°C durante 4 h y a temperatura ambiente durante una noche. Despues de evaporar el disolvente a presión reducida se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con DCM\MeOH 90\10) para dar el *compuesto del título* (1,15 g).

65 m/z ([MH]⁺) = 234.

CCF: DCM\MeOH 90\10 (Rf = 0,5).

ES 2 275 621 T3

Intermedio 52

3-(4-Piridin-3-il-1H-imidazol-1-il)propionaldehido

5 A una disolución de 3-(1H-imidazol-4-il)-piridina (0,350 g) en THF anhidro (15 mL) enfriada a 0°C se le añadió gota a gota acrilaldehido (0,540 mL). Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 3 días. La evaporación del disolvente a presión reducida proporcionó el *compuesto del título* (0,460 g).

m/z ([MH]⁺) = 202.

10 Intermedio 53

4-(4-Piridin-3-il-1H-imidazol-1-il)butan-1-ol

15 A una disolución de Intermedio 45 (1,2 g) en THF anhidro (20 mL) enfriada a 0°C se le añadió gota en atmósfera de nitrógeno hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 2,55 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente, entonces se le añadieron agua (30 mL) y EtOAc (75 mL). Se evaporaron los disolventes a presión reducida y se extrajo el residuo con EtOAc (2 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de tartrato de sodio/potasio (80 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 95\5) para dar el *compuesto del título* (0,600 g).

m/z ([MH]⁺) = 218.

25 Intermedio 54

4-(4-Piridin-3-il-1H-imidazol-1-il)butiraldehido

30 A una disolución de cloruro de oxalilo (0,225 mL) en DCM anhidro (7 mL) enfriada a-78°C en atmósfera de nitrógeno se le añadió lentamente una disolución de DMSO (0,275 mL) en DCM anhidro (2 mL). Después de 15 min a-78°C se goteó una disolución de Intermedio 53 (0,280 g) en DCM anhidro (5 mL) durante 30 min. Se agitó la mezcla a-40°C durante 4 h, entonces se le añadió TEA (0,900 mL). Se dejó a la reacción alcanzar la temperatura ambiente, entonces se añadió agua (10 mL). Se extrajo la mezcla con DCM (3 x 20 mL), se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 90\10) para dar el *compuesto del título* (0,052 g).

m/z ([MH]⁺) = 216.

40 Intermedio 55

5-(4-Piridin-3-il-1H-imidazol-1-il)pentan-1-ol

45 A una disolución de Intermedio 46 (3,54 g) en THF anhidro (40 mL) enfriada a 0°C, se le añadió gota en atmósfera de nitrógeno hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 7,8 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 2,5 h a temperatura ambiente, entonces se le añadieron agua (50 mL), EtOAc (100 mL) y una disolución acuosa de NH₄OH al 28% hasta pH = 9. Se evaporaron los disolventes a presión reducida y se disolvió el residuo en EtOAc (2 x 100 mL). Se lavó la disolución con una disolución acuosa saturada de tartrato de sodio/potasio, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 95\5 a 90\10) para dar el *compuesto del título* (2,32 g).

50 CCF: DCM\MeOH 95\5 (Rf= 0,18)

Intermedio 56

5-(4-Piridin-3-il-1H-imidazol-1-il)pentanal

55 A una disolución de cloruro de oxalilo (0,755 mL) en PDCM anhidro (25 mL) enfriada a-78°C en atmósfera de nitrógeno, se le añadió lentamente una disolución de DMSO (1,23 mL) en DCM anhidro (8 mL). Después de 15 min a-78°C se le añadió gota a gota a lo largo de 30 min una disolución de Intermedio 55 (1 g) en DCM anhidro (18 mL). Se agitó la mezcla a-40°C durante 3,5 h, entonces se añadió TEA (3,6 mL). Se dejó a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente, entonces se añadió agua (50 mL). Se extrajo la mezcla con DCM (3 x 100 mL), se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 92\8) para dar el *compuesto del título* (0,635 g).

65 m/z ([MH]⁺) = 230.

ES 2 275 621 T3

Intermedio 57

4-[(E,Z)-2-metoxivinil]quinolina

5 A una disolución de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (3,27 g) en THF anhidro (60 mL) enfriada a -78°C se le añadió en atmósfera de nitrógeno bis(trimetilsilil)amiduro de sodio (1 M en THF, 9,5 mL) y se agitó la disolución durante 15 min. Se añadió una disolución de 4-quinolin-carboxaldehído (1 g) en THF anhidro (10 mL) y se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 30 min, a 0°C durante 1,5 h, después a temperatura ambiente durante una noche. Se detuvo la reacción con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (75 mL). La fase acuosa se neutralizó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (50 mL) y se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 75 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: hexano\EtOAc de 60\40 a 50\50) para dar el *compuesto del título* (0,905 g).

15 m/z ([MH]⁺) = 186.

Intermedio 58

4-[3-(1,3-Dioxolan-2-il)propil]quinolina

20 A una disolución de bromuro de [2-(1,3-dioxolan-2-il)-ethyl]-trifenilfosfonio (10,6 g) en THF anhidro (150 mL) enfriada a -78°C se le añadió gota a gota en atmósfera de nitrógeno una disolución de bis(trimetilsilil)amiduro de sodio (1 M en THF, 23,9 mL). Se agitó la mezcla a -78°C durante 30 min, entonces se añadió una disolución de 4-quinolin-carboxaldehído (2,5 g) en THF anhidro (30 mL). Se dejó a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente, se le añadió DBU (1,8 mL) y se agitó la mezcla durante 6 h a 50°C. Se detuvo la reacción con disolución acuosa saturada de NH₄Cl (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y el producto bruto se filtró en un lecho de sílice (eluyendo con: ciclohexano\EtOAc 70\30). Después de evaporar el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en MeOH (20 mL), se le añadió paladio (10% en peso sobre carbón en polvo, 0,360 g) y se agitó la mezcla en una atmósfera de hidrógeno (152,0 kPa (1,5 atm)) durante 2 h. Se filtró la mezcla sobre un lecho de celita eluyendo con MeOH (2 x 100 mL) y la purificación por cromatografía instantánea (eluyendo con: Et₂O) dio el *compuesto del título* (0,700 g).

30 m/z ([MH]⁺) = 244.

Intermedio 59

4-Quinolin-4-il-butiraldehído

40 A una disolución de Intermedio 58 (0,500 g) en acetona (5 mL) se le añadió una disolución acuosa de HCl 2 N (5 mL) y se agitó la mezcla a 50°C durante 2 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, se le añadió al residuo NH₄OH hasta pH = 9. Se extrajo la disolución acuosa con DCM (2 x 35 mL), se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: EtOAc\ciclohexano 80\20) para dar el *compuesto del título* (0,315 g).

45 m/z ([MH]⁺) = 200.

Intermedio 60

Ácido 4-quinolin-4-il-butírico

50 A una disolución de Intermedio 59 (0,160 g) en acetona (4 mL) se le añadió en porciones permanganato de potasio (0,063 g) durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente, se añadió agua (4 mL) y se reflujoó la mezcla durante 30 min. Se enfrió lentamente la mezcla de reacción a 0°C y se mantuvo a 0°C durante una noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de celita eluyendo con DCM (5 mL) y después de eliminar el disolvente a vacío se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 90\10) para dar el *compuesto del título* (0,050 g).

55 m/z ([MH]⁺) = 216.

Intermedio 61

5-Quinolin-4-il-pentanoato de etilo

60 A una suspensión agitada de bromuro de [3-(etoxicarbonil)-propil]-trifenilfosfonio (5,6 g) en THF anhidro (100 mL) enfriada a -78°C se le añadió gota a gota en atmósfera de nitrógeno una disolución de bis(trimetilsilil)amiduro de sodio (1 M en THF, 12 mL). Se agitó la mezcla a -78°C durante 1 h, entonces se goteó una disolución de 4-quinolin-carboxaldehído (1,6 g) en THF anhidro (15 mL). Se dejó a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente, se agitó durante 2 h, entonces se calentó a 50°C y se agitó durante 4 h. Se detuvo la reacción con una disolución acuosa saturada de

ES 2 275 621 T3

NH₄Cl (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó el producto bruto por filtración sobre un lecho de gel de sílice (eluyendo con: ciclohexano\EtOAc 70\30). Despues de evaporar el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en MeOH (10 mL), se le añadió paladio (10% en peso sobre carbón en polvo, 0,060 g) y se agitó la mezcla en una atmósfera de hidrógeno (146,25 kPa (1,5 atm)) durante 1 h. Se filtró la mezcla a través de un lecho de celita eluyendo con MeOH (2 x 50 mL) y la posterior evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,860 g).

m/z ([MH]⁺) = 258.

10 Intermedio 62

Ácido 5-quinolin-4-il-pentanoico

A una disolución de Intermedio 61 (0,194 g) en acetona (1 mL) a temperatura ambiente se le añadió una disolución acuosa de NaOH 1 M (0,78 mL). Se reflujo la mezcla durante 2 h. La evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,181 g).

m/z ([MH]⁺) = 230.

20 Intermedio 63

5-Quinolin-4-il-pentanal

A una disolución de Intermedio 61 (0,050 g) en tolueno anhidro (1 mL) enfriada a-78°C, se le añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio (disolución 1 M en tolueno, 0,39 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a-78°C, entonces se detuvo con 2 mL de una mezcla de agua (0,25 mL), ácido acético (1 mL) y Et₂O (3 mL) a-78°C. Se dejó a la temperatura alcanzar la temperatura ambiente, entonces se filtró el producto bruto a través de un lecho de celita eluyendo con DCM (3x10 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,040 g).

m/z ([MH]⁺) = 214.

Intermedio 64

3-(4-Fenil-1*H*-imidazol-1-il)propionato de metilo

A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,017 g) en DMF anhidro (0,250 mL) enfriada a 0°C se le añadió gota a gota en atmósfera de nitrógeno una disolución de 4-fenil-1*H*-imidazol (0,100 g) en DMF anhidro (0,8 mL). Se agitó la mezcla durante 15 min a temperatura ambiente, entonces se añadió gota a gota una disolución del éster metílico del ácido 3-bromo-propiónico (0,083 mL) en DMF anhidro (0,3 mL). Despues de agitar durante 2 h a 70°C, se evaporó el disolvente a presión reducida, se diluyó el residuo con EtOAc (5 mL) y se lavó con agua (3 mL). Se extrajo más la fase acuosa con EtOAc (3 x 5 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 95\5) para dar el *compuesto del título* (0,128 g).

m/z ([MH]⁺) = 231.

Intermedio 65

3-(4-Fenil-imidazol-1-il)-propionato de sodio

A una disolución de Intermedio 64 (0,034 g) en acetona (0,50 mL) a temperatura ambiente se le añadió una disolución acuosa de NaOH 1 M (0,15 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. La evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,035 g).

m/z ([MH]⁺) = 217.

Intermedio 66

(4-Fenil-1*H*-imidazol-1-il)acetato de metilo

A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,037 g) en DMF anhidro (0,550 mL) enfriada a 0°C se le añadió gota a gota en atmósfera de nitrógeno una disolución de 4-fenil-1*H*-imidazol (0,200 g) en DMF anhidro (1,6 mL). Se agitó la mezcla durante 15 min a temperatura ambiente, entonces se añadió gota a gota una disolución del éster metílico del ácido 2-cloro-acético (0,134 mL) en DMF anhidro (0,60 mL). Despues de agitar durante 2 h a 70°C y durante una noche a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con Et₂O (25 mL) y se lavó con agua (10 mL). Se extrajo más la fase acuosa con Et₂O (3 x 15 mL). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se concentraron a

ES 2 275 621 T3

presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 96\4) para dar el *compuesto del título* (0,210 g).

5 m/z ([MH]⁺) = 217.

Intermedio 67

3-(4-Fenil-imidazol-1-il)-propionato de sodio

10 A una disolución de Intermedio 66 (0,190 g) en acetona (2,5 mL) a temperatura ambiente se le añadió una disolución acuosa de NaOH 1,2 M (0,730 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 h y después la evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,205 g).

15 m/z ([MH]⁺) = 203.

Intermedio 68

3-(4-Tien-2-il-1H-imidazol-1-il)pronionato de metilo

20 A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,013 g) en DMF anhidro (0,250 mL) enfriada a 0°C se le añadió gota a gota en atmósfera de nitrógeno una disolución de 4-tiofen-2-il-1H-imidazol (0,100 g) en DMF anhidro (1,6 mL). Se agitó la mezcla durante 15 min a temperatura ambiente, entonces se le añadió gota a gota una disolución de 3-bromopropionato de metilo (0,100 mL) en DMF anhidro (0,3 mL). Después de agitar durante 5 h a 70°C y durante una noche a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo con EtOAc (5 mL) y se lavó la disolución con agua (3 mL). Se extrajo más la fase acuosa con EtOAc (3 x 5 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 95\5) para dar el *compuesto del título* (0,013 g).

30 m/z ([MH]⁺) = 237.

Intermedio 69

3-(4-Tien-2-il-1H-imidazol-1-il)propionato de sodio

35 A una disolución de Intermedio 68 (0,013 g) en acetona (0,3 mL) a temperatura ambiente se le añadió una disolución acuosa de NaOH 1 M (0,055 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h y después la evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,012 g).

40 m/z ([MH]⁺) = 223.

Intermedio 70

3-(3-Tiazol-2-il-pirazol-1-il)-propionato de sodio

45 A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,016 g) en DMF anhidro (0,3 mL) enfriada a 0°C se le añadió gota a gota en atmósfera de nitrógeno una disolución de 2-(1H-pirazol-3-il)-tiazol (0,100 g) en DMF anhidro (0,8 mL). Se agitó la mezcla durante 15 min a temperatura ambiente, entonces se le añadió gota a gota una disolución del éster metílico del ácido 3-bromo-propiónico (0,080 mL) en DMF anhidro (0,3 mL). Después de agitar durante 4 h a 70°C, se evaporó el disolvente a presión reducida, se diluyó el residuo con EtOAc (5 mL) y se lavó con agua (3 mL). Se extrajo más la fase acuosa con EtOAc (3 x 5 mL). Se secaron sobre Na₂SO₄ las fases orgánicas reunidas, y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el producto bruto en acetona (1 mL) y se le añadió una disolución acuosa de NaOH 1,2 N (0,55 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. La evaporación del disolvente a presión reducida proporcionó el *compuesto del título* (0,025 g).

55 m/z ([MH]⁺) = 224.

Intermedio 71

[(3-Metoxiquinoxalin-2-il)tio]acetato de etilo

60 A una disolución de 2-cloro-3-metoxi-quinoxalina (0,100 g) en DMF anhidro (3 mL) se le añadieron carbonato de potasio (0,142 g) y éster etílico del ácido mercapto-acético (0,084 mL) y se agitó la mezcla resultante a 80°C durante 1,5 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se añadió agua (5 mL) y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 10 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: ciclohexano\EtOAc 80\20) para proporcionar el *compuesto del título* (0,065 g).

ES 2 275 621 T3

m/z ([MH]⁺) = 255.

CCF: ciclohexano\EtOAc 80\20 (R_f = 0,57).

5 Intermedio 72

Ácido [(3-metoxiquinoxalin-2-il)tiogacético

10 A una disolución de Intermedio 71 (0,060 g) en THF (2 mL) se le añadió una disolución acuosa de NaOH 3 N (2 mL). Se agitó vigorosamente la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, entonces después de la evaporación del disolvente, se añadió una disolución acuosa de HCl 1 N hasta pH = 1. Se extrajo la disolución con DCM (3 x 8 mL), se lavó la fase orgánica con salmuera (5 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,045 g).

15 m/z ([MH]⁺) = 227.

CCF: EtOAc\MeOH 98\2 (R_f = 0,48)

20 Intermedio 73

(Quinoxalin-2-iloxi)acetato de etilo

25 A una disolución de quinoxalin-2-ol (2 g) en acetona (30 mL) se le añadieron carbonato de potasio (3,8 g) y éster etílico del ácido cloroacético (2,2 mL) y se agitó la mezcla resultante a reflujo durante 6 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, se añadió agua (30 mL) y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 50 mL). Se lavó la fase orgánica con salmuera (30 mL) se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: ciclohexano\EtOAc 3\2) para proporcionar el *compuesto del título* (1,5 g).

30 m/z ([MH]⁺) = 233.

Intermedio 74

Ácido (quinoxalin-2-il-oxi)acético

35 A una disolución de Intermedio 73 (0,300 g) en THF (10 mL) se le añadió una disolución acuosa de NaOH 3 N (10 mL). Se agitó vigorosamente la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, entonces después de la evaporación del disolvente, se añadió una disolución acuosa de HCl 1 N hasta pH = 1. Se extrajo la disolución acuosa con DCM (3 x 20 mL), se lavó la fase orgánica con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,230 g).

m/z ([MH]⁺) = 205.

45 Intermedio 75

3-[4-(3,5-Difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]propionaldehído

50 A una disolución de 4-(3,5-difluoro fenil)-1H-pirazol (0,050 g) en acetonitrilo anhídrico (2 mL), se le añadió acrilaldehído (0,050 mL) en porciones. Se agitó la disolución resultante a 55°C durante 16 h y después se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,52 g).

m/z ([MH]⁺) = 237.

55 Intermedio 76

3-[4-(4-Clorofenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]propionaldehído

60 A una disolución de 4-(4-cloro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol (0,030 g) en acetonitrilo anhídrico (3 mL), se le añadió acrilaldehído (0,069 mL) en porciones. Se agitó la disolución resultante a 50°C durante 24 h y después se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,036 g).

m/z ([MH]⁺) = 263.

ES 2 275 621 T3

Intermedio 77

3-[4-(4-Nitrofenil)-1H-imidazol-1-il]propionaldehido

5 A una disolución de 4-(4-nitro-fenil)1*H*-imidazol (0,100 g) en acetonitrilo anhidro (12 mL), se le añadió acrilaldehido (0,450 mL) en porciones. Se agitó la disolución resultante a 50°C durante 5 días. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,120 g).

10 $m\backslash z ([MH]^+) = 246.$

Intermedio 78

3-(4-Piridin-4-il-imidazol-1-il)-propionaldehido

15 A una disolución de 4-(1*H*-imidazol-4-il)-piridina (0,040 g) en acetonitrilo anhidro (2 mL) se le añadió acrilaldehido (0,050 mL) en porciones. Se agitó la disolución resultante a 55°C durante 8 h y a temperatura ambiente durante una noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,42 g).

20 $m\backslash z ([MH]^+) = 202.$

Intermedio 79

3-(3-Trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-propionaldehido

25 A una disolución de cloruro de oxalilo (0,127 mL) en DCM anhidro (4 mL) enfriada a-78°C en atmósfera de nitrógeno se le añadió lentamente DMSO (0,155 mL). Después de agitar durante 30 min a-78°C se añadió gota a gota una disolución de 3-(3-trifluorometil-1*H*-pirazol-4-il)-propan-1-ol (0,094 mL) en DCM anhidro (3 mL). Se agitó la mezcla a-40°C durante 3 h, entonces se añadió TEA (0,507 mL). Se dejó a la reacción alcanzar la temperatura ambiente, entonces se le añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) y se extrajo la mezcla con DCM (3 x 10 mL). Se lavó la fase orgánica con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,100 g)

30 $m\backslash z ([MH]^+) = 193.$

Intermedio 80

3-[5-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-imidazol-1-il]-propionaldehido

40 A una disolución de 5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol (0,030 g) en acetonitrilo anhidro (2 mL) se le añadió acrilaldehido (0,027 mL). Se agitó la disolución resultante a 50°C durante 24 h y a temperatura ambiente durante 12 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,038 g).

45 $m\backslash z ([MH]^+) = 283.$

Intermedio 81

3-Piridin-3-il-propionaldehido

50 A una disolución de cloruro de oxalilo (0,127 mL) en DCM anhidro (4 mL) enfriada a-78°C en atmósfera de nitrógeno se le añadió lentamente DMSO (0,155 mL). Después de 20 min a-78°C se añadió gota a gota durante 30 min una disolución de 3-piridin-3-il-propan-1-ol (0,100 g) en DCM anhidro (3 mL). Se agitó la mezcla a-40°C durante 3 h, entonces se le añadió TEA (0,507 mL). Se dejó a la reacción alcanzar la temperatura ambiente, entonces se añadió agua (5 mL). Se extrajo la mezcla con DCM (3 x 10 mL), se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía instantánea el producto bruto (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 95\5) para dar el *compuesto del título* (0,052 g).

55 $m\backslash z ([MH]^+) = 136.$

Intermedio 82

3-(4-Piridin-2-il-pirazol-1-il)-propionaldehido

60 A una disolución de 2-(1*H*-pirazol-4-il)-piridina (0,058 g) en acetonitrilo anhidro (2 mL) se le añadió acrilaldehido (0,022 mL). Se agitó la disolución resultante a 50°C durante 3 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,060 g).

65 $m\backslash z ([MH]^+) = 202.$

ES 2 275 621 T3

Intermedio 83

3-Piridin-4-il-propionaldehido

5 A una disolución de cloruro de oxalilo (0,127 mL) en DCM anhidro (3 mL) enfriada a-70°C en atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota una disolución de DMSO (0,155 mL) en DCM anhidro (2 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min, entonces se añadió gota a gota en 30 min una disolución de 3-piridin-4-il-propan-1-ol (0,100 g) en DCM anhidro (2 mL). Se agitó la mezcla a-60°C durante 3 h, entonces se dejó a la mezcla de reacción alcanzar-10°C y se le añadió TEA (0,507 mL). Se agitó la reacción durante una noche alcanzando lentamente la
10 temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL), se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,100 g).

m\z ([MH]⁺) =136.

15 Intermedio 84

3-(4-Pirimidin-4-il-pirazol-1-il)-propionaldehido

A una disolución de 4-(1*H*-pirazol-4-il)-pirimidina (0,022 g) en acetonitrilo anhidro (2 mL) se le añadió acrilaldehido (0,020 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 1,5 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,025 g).

m\z ([MH]⁺) = 203.

25 Intermedio 85

3-(4-Piridin-4-il-pirazol-1-il)-propionaldehido

A una disolución de 2-(1*H*-pirazol-4-il)-piridina (0,050 g) en acetonitrilo anhidro (2 mL) se le añadió acrilaldehido (0,220 mL). Se agitó la disolución resultante a 50°C durante 4 h y a temperatura ambiente durante una noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,050 g).

m\z ([MH]⁺) = 202.

35 Intermedio 86

3-[4-(3,5-Dicloro-fenil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-propionaldehido

A una disolución de 4-(3,5-dicloro-fenil)-2,5-dimetil-1*H*-imidazol (0,035 g) en acetonitrilo anhidro (3 mL) se le añadió acrilaldehido (0,116 mL) en porciones. Se agitó la disolución resultante a 50°C durante 56 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,029 g).

m\z ([MH]⁺) = 297.

45 Intermedio 87

3-[2,5-Dimetil-4-(3-trifluorometil-fenil)-imidazol-1-il]-propionaldehido

A una disolución de 2,5-dimetil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol (0,037 g) en acetonitrilo anhidro (3 mL) se le añadió acrilaldehido (0,120 mL) en porciones. Se agitó la disolución resultante a 50°C durante 48 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,042 g).

m\z ([MH]⁺) = 297.

55 Intermedio 88

*3-[4-(1,3-Benzoxazol-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]-propionaldehido*

A una suspensión agitada de 2-(1*H*-pirazol-4-il)-1,3-benzoxazol (0,053 g) en acetonitrilo anhidro (2 mL) se le añadió acrilaldehido (0,220 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 6 h. Después de la filtración se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,034 g).

m\z ([MH]⁺) = 242.

Intermedio 89

3-(5-Piridin-4-il-pirazol-1-il)-propionaldehido

5 A una disolución de 4-(1*H*-pirazol-3-il)-piridina (0,030 g) en acetonitrilo anhidro (1 mL) se le añadió acrilaldehido (0,085 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 48 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título (0,036 g).

10 m/z ([MH]⁺) = 202.

Intermedio 90

3-(2-Piridin-4-il-imidazol-1-il)-propionaldehido

15 A una disolución de 4-(1*H*-imidazol-2-il)-piridina (0,050 g) en acetonitrilo anhidro (3 mL) se le añadió acrilaldehido (0,080 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 14 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título (0,050 g).

20 m/z ([MH]⁺) = 202.

Intermedio 91

*3-(4-Quinolin-2-il-1*H*-pirazol-1-il)-propionaldehido*

25 A una disolución de 2-(1*H*-pirazol-4-il)quinolina (0,050 g) en acetonitrilo anhidro (5 mL) se le añadió acrilaldehido (0,116 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 3 días. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título (0,050 g).

30 m/z ([MH]⁺) = 252.

Intermedio 92

*3-(4-Quinolin-4-il-1*H*-pirazol-1-il)-propionaldehido*

35 A una disolución de 4-(1*H*-pirazol-4-il)quinolina (0,050 g) en acetonitrilo anhidro (4 mL) se le añadió acrilaldehido (0,260 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 7 días. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título (0,050 g).

40 m/z ([MH]⁺) = 252.

Intermedio 93

*3-(4-Quinoxalin-2-il-1*H*-pirazol-1-il)-propionaldehido*

45 A una disolución de 2-(1*H*-pirazol-4-il)quinoxalina (0,050 g) en acetonitrilo anhidro (4 mL) se le añadió acrilaldehido (0,156 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 3 días. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título (0,050 g).

50 m/z ([MH]⁺) = 253.

Intermedio 94

3-Tien-3-il-propionaldehido

55 A una disolución de cloruro de oxalilo (0,190 mL) en DCM anhidro (6 mL) enfriada a-78°C en atmósfera de nitrógeno se le añadió lentamente una disolución de DMSO (0,230 mL) en DCM anhidro (4 mL). Después de agitar durante 30 min a-78°C se añadió gota a gota una disolución de 3-tien-3-ilpropan-1-ol (0,150 g) en DCM anhidro (4 mL). Se agitó la mezcla a-40°C durante 3 h, entonces se le añadió TEA (0,750 mL). Se dejó a la reacción alcanzar la temperatura ambiente, entonces se le añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) y se extrajo la mezcla con DCM (3 x 10 mL). Se lavó la fase orgánica con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,140 g)

60 m/z ([MH]⁺) = 141.

ES 2 275 621 T3

Intermedio 95

3-[5-(3-Metil-pirazin-2-il)-pirazol-1-il]-propionaldehído

5 A una disolución de 2-metil-3-(2*H*-pirazol-5-il)-pirazina (0,030 g) en acetonitrilo anhidro (1 mL) se le añadió acrilaldehído (0,065 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 60 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,038 g).

m/z ([MH]⁺) = 217.

10 Intermedio 96

*3-[2-(Metiltio)-1*H*-bencimidazol-1-il]-propionaldehído*

15 A una disolución de 2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol (0,030 g) en acetonitrilo anhidro (1 mL) se le añadió acrilaldehído (0,080 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 48 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,039 g).

m/z ([MH]⁺) = 221.

20 Intermedio 97

*3-[3-(4-Clorofenil)-1*H*-pirazol-5-il]-propionaldehído*

25 A una suspensión agitada de peryodinano de Dess-Martin (0,163 g) en DCM anhidro (4 mL) se le añadió 3-[3-(4-clorofenil)-1*H*-pirazol-5-il]propan-1-ol (0,050 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se detuvo la reacción con una disolución de Na₂S₂O₃ (al 5% en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, 3 mL), se agitó durante 1 h, entonces se extrajo con DCM (10 mL). Se lavó la fase orgánica con salmuera (5 mL), se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,040 g).

30 m/z ([MH]⁺) = 235.

Intermedio 98

*3-[6-(Metiltio)-7*H*-purin-7-il]-propionaldehído*

35 A una disolución de 6-(metiltio)-7*H*-purina (0,032 g) en acetonitrilo anhidro (3 mL) se le añadió acrilaldehído (0,040 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 8 h y a temperatura ambiente durante una noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,042 g).

m/z ([MH]⁺) = 223.

40 Intermedio 99

*3-(6-Metoxi-7*H*-purin-7-il)-propionaldehído*

45 A una disolución de 6-metoxi-7*H*-purina (0,040 g) en acetonitrilo anhidro (3 mL) se le añadió acrilaldehído (0,057 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 8 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,055 g).

m/z ([MH]⁺) = 207.

50 Intermedio 100

*3-(6-Metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ila)-propionaldehído*

55 A una disolución de 6-metoxi-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona (0,072 g) en acetonitrilo anhidro (2 mL) se le añadió acrilaldehído (0,060 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 3 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,080 g).

m/z ([MH]⁺) = 222.

60 Intermedio 101

*3-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-propionaldehído*

65 A una disolución de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,040 g) en acetonitrilo anhidro (3 mL), se le añadió acrilaldehído (0,071 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 6 h y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,042 g).

m/z ([MH]⁺) = 175.

ES 2 275 621 T3

Intermedio 102

3-[3-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]propionaldehido

5 A una disolución de 2,4-dimetil-5-(1H-pirazol-3-il)-1,3-tiazol (0,032 g) en acetonitrilo anhídrico (1 mL) se le añadió acrilaldehido (0,040 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 5 h y después a temperatura ambiente durante 3 días. La evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,042 g).

m/z ([MH]⁺) = 236.

10 Intermedio 103

3-(3H-Imidazo[4,5-c]piridin-3-il)propionaldehido

15 y

3-(1H-Imidazo[4,5-c]piridin-1-il)propionaldehido

20 A una disolución de 3H-imidazo[4,5-c]piridina (0,050 g) en acetonitrilo anhídrico (4 mL) se le añadió acrilaldehido (0,025 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante una noche y después se eliminó el disolvente a presión reducida para dar una mezcla 1\1 de los *compuestos del título* (0,050 g).

m/z ([MH]⁺) = 176.

25 Intermedio 104

3-(1H-bencimidazol-1-il) propionaldehido

30 A una disolución de 1H-bencimidazol (0,050 g) en acetonitrilo anhídrico (4 mL) se le añadió acrilaldehido (0,160 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante una noche y después se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,050 g).

m/z ([MH]⁺) = 175.

Intermedio 105

3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)propionaldehido

40 A una disolución de 3H-imidazo[4,5-b]piridina (0,050 g) en acetonitrilo anhídrico (3 mL) se le añadió acrilaldehido (0,250 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 24 h y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,050 g).

m/z ([MH]⁺) = 176.

Intermedio 106

2-(3,3-Dimetoxi-propilsulfanil)-quinoxalina

50 A una disolución de 2-quinoxalintiol (0,200 g) en una mezcla de dioxano anhídrico\DMF 4\1 (5 mL) se le añadió en porciones en una atmósfera de nitrógeno hidruro de sodio (al 80% en aceite mineral, 0,044 g) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 min. Entonces se añadió dimetilacetal de 3-bromopropionaldehido (0,200 mL) y se calentó la disolución a 80°C durante 1,5 h. Después de la dilución a temperatura ambiente con EtOAc (5 mL), se concentró la disolución a presión reducida, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Despues se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a vacío para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: ciclohexano\EtOAc 3\1) para proporcionar el *compuesto del título* (0,280 g).

55 m/z ([MH]⁺) = 265.

CCF: ciclohexano\EtOAc 7\3 (Rf= 0,47).

60 Intermedio 107

3-(4-Fenil-1H-imidazol-1-il)pronionaldehido

65 A una disolución de 4 fenil-1H-imidazol (0,050 g) en acetonitrilo anhídrico (4 mL) se le añadió acrilaldehido (0,210 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 24 h y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,050 g).

m/z ([MH]⁺) = 201.

ES 2 275 621 T3

Intermedio 108

4-[1-(2,2-Dimetoxietil)-1H-imidazol-4-il]piridina

5 A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,009 g) en DMF anhidro (0,5 mL) se le añadió en atmósfera de nitrógeno 4-(1*H*-imidazol-4-il)piridina (0,040 g) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Entonces se añadió dimetilacetal del 2-bromoacetaldehído (0,040 mL) y se calentó la disolución a 70°C durante 8 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se evaporó el disolvente para dar el compuesto del título (0,064 g).

10 m/z ([MH]⁺) = 234.

Intermedio 109

2-(2,2-Dimetoxi-etilsulfanil)-quinoxalina

15 A una disolución de 2-quinoxalintiol (0,200 g) en una mezcla de dioxano anhidro\DMF 4\1 (5 mL) se le añadió en porciones en atmósfera de nitrógeno hidruro de sodio (al 80% en aceite mineral, 0,044 g) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 min. Entonces se añadió dimetilacetal del 2-bromoacetaldehído (0,175 mL) y se calentó la disolución a 80°C durante 4,5 h. Después de diluir a temperatura ambiente con EtOAc (5 mL), se concentró la disolución a presión reducida, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Se lavaron 20 las fases orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron a vacío obteniéndose un producto bruto que purificado por cromatografía instantánea (eluyendo con: ciclohexano\EtOAc 3\1) proporcionó el compuesto del título (0,167 g).

25 m/z ([MH]⁺) = 251.

CCF: ciclohexano\EtOAc 7\3 (Rf = 0,52).

Intermedio 110

3-(4-(Tiofen-2-il)-imidazol-1-il)-propionaldehido

A una disolución de 4-tiofen-2-il-1*H*-imidazol (0,030 g) en acetonitrilo anhidro (3 mL) se le añadió TEA (0,022 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min se le añadió gota a gota acrilaldehído (0,034 mL) y se calentó la disolución resultante a 75°C durante 8 h y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el 35 compuesto del título (0,033 g).

m/z ([MH]⁺) = 207.

Intermedio 111

*3-(6-Metil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il)propanal*

40 A una disolución de 6-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona (0,030 g) en acetonitrilo anhidro (2 mL) se le añadió acrilaldehído (0,060 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 48 h y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título (0,040 g).

45 m/z ([MH]⁺) = 206.

Intermedio 112

4-[1-(2,2-Dimetoxietil)-1H-imidazol-2-il]piridina

50 A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,009 g) en DMF anhidro (0,5 mL) se le añadió en atmósfera de nitrógeno 4-(1*H*-imidazol-2-il)piridina (0,040 g) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Entonces se añadió dimetilacetal del 2-bromoacetaldehído (0,040 mL) y se calentó la disolución a 70°C durante 55 30 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se evaporó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título (0,064 g).

m/z ([MH]⁺) = 234.

60 Intermedio 113

3,4-Dimetil-5-[1-(3-oxopropil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tiofen-2-carbonitrilo

65 A una disolución de 3,4-dimetil-5-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-2-carbonitrilo (0,037 g) en acetonitrilo anhidro (1 mL) se le añadió acrilaldehído (0,040 mL) y se calentó la disolución resultante a 50°C durante 5 h. La evaporación del disolvente a vacío dio el compuesto del título (0,046 g).

m/z ([MH]⁺) = 261.

ES 2 275 621 T3

Intermedio 114

3-Quinolin-3-il-propionaldehído

5 A una disolución de cloruro de oxalilo (0,290 mL) en DCM anhidro (8 mL) enfriada a -78°C en atmósfera de nitrógeno se le añadió lentamente DMSO (0,340 mL). Después de 1 h a -78°C se le añadió una disolución de 3-quinolin-3-ilpropan-1-ol (0,300 g) en DCM anhidro (3 mL). Después de agitar a -40°C durante 3 h se le añadió TEA (0,892 mL) y se dejó a la mezcla de reacción alcanzar la temperatura ambiente. Se añadió agua (10 mL) y se extrajo la mezcla con DCM (3 x 10 mL), se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,290 g).

10 m/z ([MH]⁺) = 186.

Intermedio 115

3-[4-(3-Nitrofenil)-1H-imidazol-1-il]propanal

15 A una disolución de 4-(3-nitrofenil)-1H-imidazol (0,040 g) en acetonitrilo anhidro (5 mL) se le añadió acrilaldehído (0,120 mL) y se calentó la disolución resultante a 80°C y se agitó durante 4 días. Se eliminó el disolvente a presión 20 reducida para dar el *compuesto del título* (0,041 g).

20 m/z ([MH]⁺) = 246.

Intermedio 116

1-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)butan-1,4-diol

25 A una disolución de hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 9,53 mL) en THF anhidro (15 mL) enfriada a 0°C se le añadió gota a gota una disolución de ácido 4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-oxobutírico (0,750 g) en THF anhidro (5 mL). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 24 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (10 mL). Después de la evaporación de los disolventes a presión reducida el producto bruto se trató con una disolución acuosa de HCl 1 N (20 mL) y DCM (100 mL). Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (EtOAc\ciclohexano de 50\50 a 100\0) para dar el *compuesto del título* (0,340 g).

35 m/z ([MH]⁺) = 225.

Intermedio 117

4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-oxobutanal

40 A una disolución de cloruro de oxalilo (0,560 mL) en DCM anhidro (5 mL) enfriada a -78°C en atmósfera de nitrógeno se le añadió lentamente una disolución de DMSO (0,910 mL) en DCM anhidro (5 mL). Después de agitar 45 durante 30 min a -78°C se le añadió gota a gota una disolución de Intermedio 116 (0,340 g) en DCM anhidro (2 mL). Se agitó la mezcla de reacción a -40°C durante 3 h, entonces se le añadió TEA (2,5 mL) y después se dejó a la mezcla de reacción alcanzar la temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL) y se extrajo la mezcla con DCM (3 x 20 mL). Se lavó la fase orgánica con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (EtOAc\ciclohexano 40\60) 50 para dar el *compuesto del título* (0,250 g).

55 m/z ([MH]⁺) = 221.

Intermedio 118

1-[2-(1,3-Dioxolan-2-il)etil]-5-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

60 A una disolución de 5-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (0,040 g) en THF anhidro (1,5 mL) enfriada a 0°C, se le añadió en atmósfera de nitrógeno hidruro de sodio (0,010 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, entonces se añadió 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (0,038 mL) y se siguió agitando durante 6 h más. La mezcla de reacción se detuvo con agua (3 mL) y se extrajo con DCM (3 x 5 mL), se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,067 g).

65 m/z ([MH]⁺) = 249.

ES 2 275 621 T3

Intermedio 119

2-[1-(2,2-Dimetoxietil)-1H-pirazol-3-il]-1,3-tiazol

5 A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,005 g) en DMF anhidro (0,5 mL) a 0°C, en atmósfera de nitrógeno, se le añadió una disolución de 2-(1*H*-pirazol-3-il)-1,3-tiazol (0,030 g) en DMF anhidro (1 mL). Se dejó a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 15 min más y entonces se le añadió una disolución de dimetilacetal del bromoacetaldehído (0,024 mL) en DMF anhidro (0,5 mL). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h, se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM) para dar el *compuesto del título* (0,015 g).

10 m/z ([MH]⁺) = 240.

Intermedio 120

*1-(2,2-Dimetoxietil)-4-fenil-1*H*-imidazol*

15 A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,005 g) en DMF anhidro (0,7 mL) a 0°C se le añadió en atmósfera de nitrógeno una disolución de 4-fenil-1*H*-imidazol (0,023 g) en DMF anhidro (1 mL). Se dejó a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 15 min más, entonces se le añadió una disolución de dimetilacetal del bromoacetaldehído (0,022 mL) en DMF anhidro (0,7 mL). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h, se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 90\10) para dar el *compuesto del título* (0,027 g).

20 m/z ([MH]⁺) = 233.

Intermedio 121

*1-(2,2-Dimetoxietil)-4-tien-2-il-1*H*-imidazol*

25 A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,019 g) en DMF anhidro (3 mL) a 0°C, en atmósfera de nitrógeno, se le añadió una disolución de 4-tien-2-il-1*H*-imidazol (0,100 g) en DMF anhidro (1 mL). Se dejó a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente, se agitó durante 15 min más y entonces se le añadió una disolución de dimetilacetal del bromoacetaldehído (0,090 mL) en DMF anhidro (1 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 99\1) para dar el *compuesto del título* (0,088 g).

30 m/z ([MH]⁺) = 239.

Ejemplo 3

*(1*S*,2*R*)-2'-O-acetyl-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(aminometil)-metilen]-eritromicina A*

45 A una disolución de Intermedio 4 (0,036 g) en iPrOH (1,5 mL), se le añadieron en porciones cianoborohidruro de sodio (0,023 g) y cloruro de titanio (III) (disolución al 10% en peso en ácido clorhídrico al 20/30% en peso, 0,1 mL) durante 6 h. Se diluyó la mezcla con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 2 mL), se extrajo con DCM (3 x 2 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH\NH₄OH 100\0\0, 98\2\0, 95\5\0,5) para dar el *compuesto del título* (0,010 g).

50 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 5,06 (dd, 1H), 4,76 (dd, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,17 (d, 1H), 3,80 (c, 1H), 3,54 (m ancho, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,20-3,00 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,25 (s, 1H+6H), 2,08 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,30 (m, 1H), 1,30(s, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,12 (d, 3H), 0,86 (t, 3H).

Ejemplo 4

*(1*S*,2*R,S*)-2'-O-acetyl-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(bencidrilidenamino)-metilen]-eritromicina A*

60 A una disolución de Intermedio 18 (1,5 g) y EDC (3,1 g) en DCM (100 mL) enfriada a 0°C, se le añadió en atmósfera de nitrógeno DMSO (3,45 mL). Después de agitar a 0°C durante 10 min, se le añadió lentamente una disolución de trifluoroacetato de piridinio (3,12 g) en DCM anhidro (15 mL). Pasados 10 min se retiró el baño de hielo. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente, entonces se detuvo con agua (150 mL) y se extrajo con DCM (3 x 250 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 95\5) para dar el *compuesto del título* (1,2 g).

ES 2 275 621 T3

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,80-7,20 (m, 10H), 6,40 (dd, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,16 (d, 1H), 3,90 (c, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,94 (d, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,33 (s, 6H), 2,05 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,38 (d, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 1,07 (d, 3H), 0,83 (t, 3H).

⁵ CCF: DCM\MeOH 10\1 (Rf= 0,30).

Ejemplo 5

¹⁰ (11*S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(bencidrilidenamino)-metilen]-eritromicina A

Se agitó a temperatura ambiente durante una noche una disolución de Ejemplo 4 (0,030 g) en MeOH (1 mL). La evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,024 g).

¹⁵ ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,80-7,20 (m, 10H), 6,38 (dd, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,91 (c, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,63 (s, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,44 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,00 (m, 1H), 1,70-1,45 (m, 7H), 1,45 (d, 1H), 1,30 (m, 4H), 1,04 (d, 3H), 0,96 (t, 3H), 0,91 (d, 3H).

²⁰ CCF: DCM\MeOH 10\1 (Rf= 0,34).

Ejemplo 6

(11*S,21R,S*)-2'-O-acetyl-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Se agitaron una disolución de Ejemplo 4 (1,1 g) en acetonitrilo (30 mL) y una disolución acuosa de HCl 1,2 N (70 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. Después de neutralizar la mezcla con Na₂CO₃ sólido y evaporar el disolvente, se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 200 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,9 g).

³⁰ ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 5,45 (dd, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,82 (c, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,41(m, 1H), 2,25 (s, 6H), 2,07 (m, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,39 (d, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,17 (d+d, 6H), 1,09 (d, 3H), 0,88 (t, 3H).

CCF: DCM\MeOH 10\1 (Rf= 0,48).

Ejemplo 7

(11*S,21S*)-2'-O-acetyl-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

A una disolución de Ejemplo 6 (15,1 g) en tolueno anhidro (170 mL) se le añadieron benzaldehído recién destilado (2,52 mL) y piridina (2,01 mL) y se reflujoó la mezcla de reacción durante 4,5 h. Después de evaporar el disolvente se disolvió el residuo en acetonitrilo (60 mL), entonces se añadió a temperatura ambiente una disolución acuosa de HCl 1,2 N (120 mL). Después de agitar durante 1,5 h se evaporó el disolvente y se extrajo la disolución acuosa ácida con EtOAc (150 mL) y DCM (150 mL). Se neutralizó la fase acuosa con carbonato de potasio sólido y se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). Se secaron los extractos orgánicos recogidos sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (11,5 g, puro al 96% por análisis por RMN).

⁴⁵ ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 5,45 (dd, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,82 (c, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,41(m, 1H), 2,25 (s, 6H), 2,07 (m, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,39 (d, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,17 (d+d, 6H), 1,09 (d, 3H), 0,88 (t, 3H).

Ejemplo 8

(11*S,21S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

⁶⁰ Se agitó a temperatura ambiente durante una noche una disolución de Ejemplo 7 (0,012 g) en MeOH (1 mL). Después de evaporar el disolvente a presión reducida se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 100\5) para dar el *compuesto del título* (0,007 g).

⁶⁵ ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 5,41 (dd, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 3,83 (c, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,23 (d, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,40 (d, 1H), 2,33 (s, 6H), 1,95 (m, 1H), 1,9-1,50 (m, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,39 (d, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,32 (m, 1H), 1,31 (d, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,16(d, 3H), 1,10 (d, 3H), 0,88 (t, 3H).

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 9

(10R,S,11R)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonilmelen]-eritromicina A

5 A una disolución de Intermedio 23 (0,050 g) en DCM anhídrico (25 mL), se le añadieron en atmósfera de nitrógeno EDC (0,102 g) y DMSO (0,115 mL). Se enfrió a 0°C la mezcla y se añadió gota a gota una solución de trifluoroacetato de piridinio (0,102 g) en DCM (0,5 mL). Se dejó a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente; después de agitar durante 5 h se le añadió agua (10 mL) y se extrajo la mezcla con DCM (2 x 20 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó el producto bruto por CCF preparativa (eluyendo con: DCM\MeOH 95\5). Se agitó la gel de sílice recuperada durante 18 h en MeOH (2 mL), se filtró la mezcla y la evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,025 g).

10

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 4,90 (dd, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 3,85 (c, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,32 (d, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,71 (dd, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,87 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,38 (d, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,30 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 1,22 (m, 1H), 1,14 (d, 3H), 1,07 (d, 3H), 0,86 (t, 3H).

Ejemplo 10

(11S,21S)-2'-O-acetyl-3-decladinosil-11,12-didesoxi-2-fluoro-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

20 A una disolución de Ejemplo 7 (0,284 g) en THF anhídrico (14 mL) enfriada a -10°C se le añadió en atmósfera de nitrógeno *terc*-butóxido de potasio (1 M en THF, 0,553 mL). Después de 5 min se añadió *N*-fluorobencenosulfonimida (0,148 g) a -10°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (15 mL) y se lavó con agua (15 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH\NH₄OH de 100\0\0, a 94\6\0,2) para dar el *compuesto del título* (0,120 g).

25

30 m/z ([MH]⁺) = 687.

35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 5,35 (dd, 1H), 4,74 (M, 1H), 4,48 (d, 1H), 433 (d, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 2,0-1,94 (m, 2H), 1,82 (d, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,48 (d+m, 3H+1H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (m, 6H), 1,16 (d, 3H), 1,08 (d, 3H), 0,92 (t, 3H).

Ejemplo 11

(11S,21S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-2-fluoro-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

40 Se agitó a temperatura ambiente durante una noche una disolución de Ejemplo 10 (0,010 g) en MeOH (1 mL). La evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,005 g).

45 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 5,33 (dd, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,53 (m ancho, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,54 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,09 (s, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,82 (d, 1H), 1,62-1,50 (m, 6H), 1,34 (s, 3H), 1,27 (m, 4H), 1,26 (s, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,08 (d, 3H), 0,92 (t, 3H).

Ejemplo 12

(11S,21S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(*N*-t-butilcarbamato)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

50 A una disolución de Ejemplo 7 (1,34 g) en acetonitrilo anhídrico (12 mL) se le añadió en atmósfera de nitrógeno *N*-(2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (0,640 g) y se agitó la mezcla resultante durante 24 h a temperatura ambiente. Se le añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 2,0 mL) y ácido acético (0,114 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante 12 h a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente, se disolvió el residuo en DCM (100 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo en MeOH (35 mL) y se refluxó durante 15 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: ciclohexano\acetona 85\15) para dar el compuesto del título (1,51 g, puro al % por análisis por RMN).

55

60 m/z ([MH]⁺) = 770.

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 13

(*11S,21S*)-2'-*O*-acetil-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-*O*-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

5 A una disolución de Ejemplo 11 (1,5 g) en DCM anhidro (5,4 mL) se le añadió en atmósfera de nitrógeno ácido trifluoroacético (0,6 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 2 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (15 mL) y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM (100 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,05 g).

10 m/z ([MH]⁺) = 670.

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 5,12 (dd, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,85 (c, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,20-3,0 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,40 (s, 6H), 2,32 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,38 (d, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,29 (m, 1H), 1,27 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,11 (d, 3H), 0,88 (t, 3H).

Ejemplo 14

20 (*11S,21R*)-2'-*O*-acetil-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-*O*-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-quinolinil-carbonilaminometil)-metilen]-eritromicina A

25 A una disolución de Intermedio 25 (0,035 g) en DCM anhidro (1,5 mL), se le añadieron a 0°C en atmósfera de nitrógeno EDC (0,041 g) y DMSO (0,041 mL). Después de agitar a 0°C durante 15 min, se añadió trifluoroacetato de piridinio (0,042 g). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente, entonces se detuvo con agua (3 mL) y se extrajo con DCM (5 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por CCF preparativa (eluyendo con: DCM\MeOH 95\5) para dar el compuesto del título (0,016 g).

30 m/z ([MH]⁺) = 838.

Ejemplo 15

35 (*11S,21R*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-*O*-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-quinolinil-carbonilaminometil)-metilen]-eritromicina A

40 Se agitó una disolución de Ejemplo 14 (0,016 g) en MeOH (1,5 mL) durante 24 h, entonces se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,009 g).

45 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,50 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,84 (t, NH), 7,81 (t, 1H), 7,61 (t, 1H), 4,90 (dd, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,84 (d, 1H), 3,52 (m, 3H), 3,14 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,95 (m, 1H), 1,84 (d, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,38 (d, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,22 (m, 1H), 1,22 (d, 3 x 3H), 0,88 (t, 3H).

Ejemplo 16

50 (*11S,21R*)-2'-*O*-acetil-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-*O*-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-butiramidometil)-metilen]-eritromicina A

55 A una disolución de Intermedio 26 (0,040 g) en DCM anhidro (3 mL) se le añadió en porciones a temperatura ambiente peryodinano de Dess-Martin (0,030 g) durante 5 h. Se detuvo la reacción con una disolución de Na₂S₂O₃ (al 5% en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, 2 mL), se agitó durante 1 h después se extrajo con DCM (10 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 95\5) para dar el compuesto del título (0,029 g).

CCF: DCM\MeOH 90\10 (Rf= 0,42).

Ejemplo 17

60 (*11S,21R*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-*O*-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil]-4-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-butiramidometil)-metilen]-eritromicina A

65 Se agitó una disolución de Ejemplo 16 (0,029 g) en MeOH (2 mL) durante 24 h, entonces se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,023 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,98 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,48 (t, NH), 4,89 (dd, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,21 (d, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,83 (c, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,34 (m, 1H),

ES 2 275 621 T3

3,19 (m, 1H); 3,08 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,28 (s, 6H), 2,3-2,1 (m, 4H), 1,91 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,80-1,54 (m, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,39 (d, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,25 (d, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,12 (d, 3H), 0,87 (t, 3H).

5 Ejemplo 18

(*11S,21R*)-2'-O-acetyl-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-propionamidometil)-metilen]-eritromicina A

10 A una disolución de Intermedio 27 (0,039 g) en DCM anhidro (3 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadió en porciones a temperatura ambiente peryodinano de Dess-Martin (0,030 g) durante 5 h. Se detuvo la reacción con una disolución de Na₂S₂O₃ (al 5% en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, 7 mL), se agitó durante 1 h y después se extrajo con DCM (15 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía instantánea el producto bruto (eluyendo con: DCM\MeOH 95\5) para dar el *compuesto del título* (0,026 g).

CCF: DCM\MeOH 90\10 (Rf= 0,35).

20 Ejemplo 19

(*11S,21R*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-propionamidometil)-metilen]-eritromicina A

25 Se agitó una disolución de Ejemplo 18 (0,024 g) en MeOH (1 mL) durante 24 h, entonces se concentró a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,020 g).

30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,99 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,67 (t, NH), 4,80 (dd, 1H), 4,36 (m, 2H), 4,30 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,32 (d, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,45 (d, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,18 (d, 3H), 1,04 (d, 3H), 0,95 (t, 3H), 0,91 (d, 3H).

Ejemplo 20

35 (*11S,21R*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-acetamidometil)-metilen]-eritromicina A

40 A una disolución de Intermedio 28 (0,018 g) en DCM anhidro (1,5 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadió en porciones a temperatura ambiente peryodinano de Dess-Martin (0,020 g) durante 5 h. Se detuvo la reacción con una disolución de Na₂S₂O₃ (al 5% en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, 2 mL), se agitó durante 1 h y después se extrajo con DCM (10 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por CCF preparativa (eluyendo con: DCM\MeOH 10\1) y se agitó la gel de sílice recuperada durante una noche en MeOH (1 mL). Se filtró la mezcla y la evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,009 g).

45 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,02 (d, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,11 (m, 1H); 7,65 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,58 (t, NH), 4,89 (dd, 1H), 4,70 (dd, 2H), 4,29 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,91 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,39 (d, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,22 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 0,87 (t, 3H).

Ejemplo 21

55 (*11S,21R*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(1-(pirrolidin-2-ona)-metil)-metilen]-eritromicina A

60 A una disolución de Intermedio 29 (0,020 g) en DCM anhidro (2 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadió en porciones a temperatura ambiente peryodinano de Dess-Martin (0,017 g) durante 1 h. Después de agitar durante 5 h se detuvo la reacción con una disolución de Na₂S₂O₃ (al 5% en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, 2 mL), se agitó durante 1 h, entonces se extrajo con DCM (3 x 5 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía instantánea el producto bruto (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 95\5) para dar un compuesto que se disolvió en MeOH (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La evaporación del disolvente dio el *compuesto del título* (0,010 g).

65 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 4,39 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,12 (d, 3H).

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 22

(*11S,21R*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(quinoxalin-2-ilsulfanil)-acetamido)metil]-metilen]-eritromicina A

A una disolución de Intermedio 30 (0,068 g) en DCM anhidro (5 mL) se le añadió en atmósfera de nitrógeno peryodinano de Dess-Martin (0,064 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 h. Se detuvo la reacción con una disolución de Na₂S₂O₃ (al 5% en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, 5 mL), se agitó durante 30 min y entonces se extrajo con DCM (3 x 4 mL). Se lavó la fase orgánica con salmuera (5 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se disolvió en MeOH (5 mL) el producto bruto, y se agitó durante una noche. La evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,053 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,70 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,71 (td, 1H), 7,64 (td, 1H), 7,59 (t ancho, 1H), 4,11 (d, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,34 (m ancho, 1H), 2,98 (m, 1H), 1,01 (d, 3H).

Ejemplo 23

(*11S,21R*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(quinoxalin-2-ilsulfanil)-propionamido)metil]-metilen]-eritromicina A

A una disolución de Intermedio 31 (0,035 g) en DCM anhidro (2,5 mL) se le añadió en atmósfera de nitrógeno peryodinano de Dess-Martin (0,033 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se detuvo la reacción con una disolución de Na₂S₂O₃ (al 5% en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, 2 mL), se agitó durante 30 min y entonces se extrajo con DCM (3 x 4 mL). Se lavó la fase orgánica con salmuera (3 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se disolvió el producto bruto en MeOH anhidro (2 mL), y se agitó durante una noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 95\5) para dar el *compuesto del título* (0,011 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,50 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,61 (t, 1H), 6,69 (t ancho, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,11 (d, 3H).

Ejemplo 24

(*11S,21R*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-[(quinolin-4-ilmetilen)-amino]metil]-metilen]-eritromicina A

A una disolución de Intermedio 32 (0,100 g) en DCM anhidro (4 mL) se le añadió en porciones peryodinano de Dess-Martin (0,110 g) durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se detuvo la reacción con una disolución de Na₂S₂O₃ (al 5% en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, 2 mL), se agitó durante 45 min y entonces se extrajo con DCM (3 x 4 mL). Se lavó la fase orgánica con salmuera (3 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por CCF preparativa (eluyendo con: DCM\MeOH 95\5), se agitó la gel de sílice recuperada durante 18 h en MeOH (5 mL), se filtró la mezcla y después la evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,015 g).

m/z ([MH]⁺) = 780.

Ejemplo 25

(*11S,21R*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-[(quinolin-4-ilmetilen)-amino]metil]-metilen]-eritromicina A

A una disolución de Ejemplo 24 (0,015 g) en MeOH anhidro (6 mL) se le añadió paladio (al 10% en peso sobre carbón en polvo, 0,005 g) y se agitó la mezcla en una atmósfera de hidrógeno (6 atm) durante 20 h. La filtración a través de un lecho de celita eluyendo con MeOH (20 mL) y purificación por cromatografía instantánea (eluyendo con DCM\MeOH de 100\0 a 95\5) y por CCF preparativa (eluyendo con: DCM\MeOH\NH₄OH 87,5\12,5\0,5) dio el *compuesto del título* (0,002 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,87 (d, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,28-3,00 (m, 2H).

Ejemplo 26

(*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-propionamido)metil]-eritromicina A

A una disolución de Ejemplo 6 (0,020 g) en DMF anhidro (2 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadieron de forma secuencial Intermedio 48 (0,009 g), HATU (0,013 g) y DIPEA (0,013 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM

ES 2 275 621 T3

(15 mL) y se lavó con agua (10 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 95\5) para dar un compuesto que se disolvió en MeOH (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,009 g).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,04 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,73 (d ancho, 1H), 5,08 (dd, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,08 (m, 3H), 3,80 (c, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 1,90 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,37 (d, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,22 (d, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,12 (d, 3H), 0,87 (t, 3H).

Ejemplo 27

15 (*11S,21R*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-butiramido)-metilen]-eritromicina A

y

Ejemplo 28

20 (*11S,21S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-butiramido)-metilen]-eritromicina A

A una disolución de Ejemplo 6 (0,020 g) en DMF anhidro (2 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadieron de forma secuencial Intermedio 49 (0,009 g), HATU (0,013 g) y DIPEA (0,013 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (15 mL) y se lavó con agua (10 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 95\5, 90\10) y se aislaron los isómeros (21R) y (21S). Se disolvió cada isómero en MeOH (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título 27* (0,003 g) y el *compuesto del título 28* (0,006 g).

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (Ejemplo 27): 8,98 (d, 1H), 8,89 (d ancho, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,28 (m, 1H), 5,33 (dd, 1H), 5,22 (dd, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,88 (c, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,21 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,36 (d, 3H), 1,33 (d, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 1,08 (d, 3H), 0,90 (t, 3H).

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (Ejemplo 28): 9,02 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,47 (d ancho, 1H), 5,26 (dd, 1H), 4,81 (t ancho, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,13 (m, 3H), 3,81 (c, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,08-3,04 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,17-2,13 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,22 (d, 3H), 1,19 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 0,91 (t, 3H).

Ejemplo 29

(*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(5-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-pentilamido)-metilen]-eritromicina A

45 A una disolución de Ejemplo 6 (0,100 g) en DMF anhidro (5 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadieron de forma secuencial Intermedio 50 (0,048 g), HATU (0,063 g) y DIPEA (0,061 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (30 mL) y se lavó con agua (25 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía instantánea el producto bruto (eluyendo con: DCM\MeOH 95\5, 90\10) para dar un compuesto que se disolvió en MeOH (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,090 g).

50 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,98 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,45 (d ancho, 1H), 5,19 (dd, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,80 (c, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,55 (s+m, 1H + 3H), 2,45 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,21 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,39 (d, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,30 (d+s, 3H+3H), 1,23 (d, 3H), 1,16 (d, 3H+3H), 0,89 (t, 3H).

Ejemplo 30

(11S,21R)-2'-O-acetyl-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-acetamido)-metilen]-eritromicina A

5

y

Ejemplo 31

10 *(11S,21S)-2'-O-acetyl-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-acetamido)-metilen]-eritromicina A*

15 A una disolución de Ejemplo 6 (0,100 g) en DMF anhidro (8 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadieron de forma secuencial una disolución de Intermedio 47 (0,040 g) en DMF anhidro (2 mL), HATU (0,057 g) y DIPEA (0,060 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 8 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (30 mL) y se lavó con agua (2 x 10 mL). La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (20 mL). Se recogieron las capas orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 95\5 a 92\8) para dar el compuesto del título 30 (0,008 g) y el compuesto del título 31 (0,021 g).

20

CCF: DCM\MeOH 95\5 (R_f (Ejemplo 30) = 0,53)

CCF: DCM\MeOH 95\5 (R_f (Ejemplo 31) = 0,47).

25 Ejemplo 32

(11S,21R)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-acetamido)-metilen]-eritromicina A

30 Se agitó una disolución de Ejemplo 30 (0,007 g) en MeOH (5 mL) a temperatura ambiente durante 48 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 80\20) para dar el compuesto del título (0,003 g).

35 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,19 (d, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 5,24 (d, 1H), 4,80 (dd, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,94 (d, 1H), 0,99 (d, 3H).

Ejemplo 33

40 *(11S,21S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-acetamido)-metilen]-eritromicina A*

Se agitó una disolución de Ejemplo 31 (0,021 g) en MeOH (5 mL) a temperatura ambiente durante 48 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 80\20) para dar el compuesto del título (0,006 g).

45

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,99 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,88 (dd, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,41 (d, 1H), 1,16 (d, 3H).

Ejemplo 34

50 *(11S,21S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((quinolin-4-il)carbonilamino)-metilen]-eritromicina A*

55 A una disolución de Ejemplo 6 (0,100 g) en DMF anhidro (8 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadieron una disolución de ácido quinolín-4-carboxílico (0,026 g) en DMF anhidro (2 mL), HATU (0,057 g) y DIPEA (0,060 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (30 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 10 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 94\6). Se disolvió el compuesto obtenido en MeOH (10 mL) y se agitó durante una noche. 60 Después de la evaporación del disolvente, la purificación por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 90\10) dio el compuesto del título (0,032 g).

65 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,96 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 5,08 (dd, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,28 (d, 3H).

65

Ejemplo 35

(11S,21S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(quinolin-4-il)-propionamido)-metilen]-eritromicina A

5 A una disolución de Ejemplo 6 (0,100 g) en DMF anhidro (8 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadieron de forma secuencial ácido 3-quinolin-4-il-propiónico (0,030 g), HATU (0,057 g) y DIPEA (0,060 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (30 mL) y se lavó con agua (25 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 94\6) para dar un compuesto que se disolvió en MeOH (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,022 g).

10 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,82 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,50 (d ancho, 1H), 5,14 (dd, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 3,80 (c, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,00 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,39 (d, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 1,18 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 0,91 (t, 3H).

20 Ejemplo 36

(11S,21S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(quinolin-4-il)-butiramido)-metilen]-eritromicina A

25 A una disolución de Ejemplo 6 (0,075 g) en DMF anhidro (6 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadieron de forma secuencial Intermedio 60 (0,027 g), HATU (0,043 g) y DIPEA (0,047 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (20 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (15 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 97\3 a 95\5) para dar un compuesto que se disolvió en MeOH (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,039 g).

30 35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,81 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,47 (d ancho, 1H), 5,20 (dd, 1H), 4,88 (dd, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,13 (s, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,80 (c, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,19-3,00 (m, 5H), 2,54 (s, 3H), 2,61-2,41 (m, 3H), 2,29 (s+m, 2H+ 6H), 2,11 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 7H), 1,39 (d, 3H), 1,29 (s+d, 3H+3H), 1,24 (m, 4H), 1,18 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 0,91 (t, 3H).

Ejemplo 37

40 *(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(5-(quinolin-4-il)-pentilamido)-metilen]-eritromicina A*

45 A una disolución de Ejemplo 6 (0,100 g) en DMF anhidro (6 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadieron de forma secuencial Intermedio 62 (0,027 g), HATU (0,057 g) y DIPEA (0,057 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (20 mL) y se lavó con agua (15 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 95\5) para dar un compuesto que se disolvió en MeOH (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,024 g).

50 55 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,81 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,42 (d ancho, 1H), 5,18 (dd, 1H), 4,85 (dd, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,79 (c, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,08 (m, 4H), 2,58 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,23 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,81 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,24 (d, 3H), 1,20 (m, 1H), 1,18 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 0,89 (t, 3H).

Ejemplo 38

60 *(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-fenil-imidazol-1-il)-pronionamido)-metilen]-eritromicina A*

65 A una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) en DMF anhidro (4 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadieron de forma secuencial una disolución de Intermedio 65 (0,018 g) en DMF anhidro (1 mL), HATU (0,013 g) y DIPEA (0,013 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (15 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 94\6) para dar un compuesto que se disolvió en MeOH (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,031 g).

ES 2 275 621 T3

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,78 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,31 (t, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,64 (d, 1H), 5,04 (dd, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 2H), 2,33 (dd, 1H), 1,12 (d, 3H).

Ejemplo 39

(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(4-fenil-imidazol-1-il)-acetamido)-metilen]-eritromicina A

A una suspensión de Intermedio 67 (0,022 g) en DMF anhidro (1,6 mL) se le añadieron de forma secuencial HATU (0,037 g) y DIPEA (0,015 mL). Se agitó la mezcla en atmósfera de nitrógeno durante 30 min, entonces se le añadió Ejemplo 7 (0,050 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche se diluyó la mezcla de reacción con DCM (3,5 mL), se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (3 mL) mientras se enfriaba con hielo y se extrajo la fase acuosa con DCM (2,5 mL). Se secaron los extractos orgánicos recogidos sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el residuo en MeOH (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH\NH₄OH de 100\0\0 a 94\6\0,5) para dar el *compuesto del título* (0,010 g).

¹H-RMN (DMSO) δ: 8,62 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,33 (t, 2H), 7,17 (t, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 1,10 (d, 3H).

Ejemplo 40

(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-tiofen-2-il-imidazol-1-il)-propionamido)-metilen]-eritromicina A

A una disolución de Ejemplo 7 (0,034 g) en DMF anhidro (4 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadieron de forma secuencial una disolución de Intermedio 69 (0,012 g) en DMF anhidro (1 mL), HATU (0,019 g) y DIPEA (0,020 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (10 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 94\6) para dar un compuesto que se disolvió en MeOH (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La evaporación del disolvente a presión reducida proporcionó el *compuesto del título* (0,020 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,46 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,08 (dd, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,38 (dd, 1H), 1,16 (d, 3H).

Ejemplo 41

(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-[3-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirazol-1-il]propionamido)-metilen]-eritromicina A

A una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) en DMF anhidro (4 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadieron de forma secuencial una disolución de Intermedio 70 (0,017 g) en DMF anhidro (1 mL), HATU (0,029 g) y DIPEA (0,030 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (10 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 95\5) para dar un compuesto que se disolvió en MeOH (3 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La evaporación del disolvente a presión reducida y la purificación por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 95\5) dio el *compuesto del título* (0,007 g).

m/z ([MH]⁺) = 832.

Ejemplo 42

(11S,21R,S) - 2' - O - acetil - 3 - decladinosil - 11,12 - didesoxi - 6 - O - metil - 3 - oxo - 12,11-[oxicarbonil-((2S)-terc-butoxicarbonilamino-3-(1H-indol-3-il)-propionamido)-metilen]-eritromicina A

A una disolución de Ejemplo 6 (0,050 g) en DMF anhidro (4 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadieron de forma secuencial ácido (2S)-terc-butoxicarbonilamino-3-(1H-indol-3-il)-propiónico (0,027 g), HATU (0,031 g) y DIPEA (0,031 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (10 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 98\2 a 97\3) para dar el *compuesto del título* (0,043 g).

m/z ([MH]⁺) = 955.

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 43

(*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2*S*)-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(*1H*-indol-3-il)-propionamido)-metilen]-eritromicina A

5 Se agitó a temperatura ambiente durante una noche una disolución de Ejemplo 42 (0,013 g) en MeOH (2 mL). La evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,010 g).

10 m/z ([MH]⁺) = 913.

Ejemplo 44

(*11S,21S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2*S*)-2-amino-3-(*1H*-indol-3-il)-propionamido)-metilen]-eritromicina A

15 A una disolución de Ejemplo 42 (0,025 g) en DCM anhidro (0,5 mL) enfriada a 0°C se le añadió ácido trifluoroacético (0,1 mL). Despues de retirar el baño de hielo, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 mL). Se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 3 mL). Se secaron los extractos orgánicos recogidos sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 97\3) para dar un compuesto que se disolvió en MeOH (1 mL) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante una noche. La evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,004 g).

20 25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,12 (s ancho, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 5,35 (dd, 1H), 4,75 (dd, 1H), 3,70 (dd, 1H), 3,34 (dd, 1H), 3,09-3,04 (m, 3H), 2,46-2,44 (m, 2H), 1,20 (d, 3H).

m/z ([MH]⁺) = 813.

Ejemplo 45

(*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(quinoxalin-2-ilsulfanil)-acetamido)-metilen]-eritromicina A

30 35 A una disolución de ácido (quinoxalin-2-ilsulfanil)-acético (0,095 g) en DMF anhidro (8,3 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadieron HATU (0,164 g) y DIPEA (0,089 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min, entonces se le añadió Ejemplo 6 (0,262 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h, entonces se diluyó con DCM (30 mL) y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (20 mL). Se extrajo la fase acuosa con DCM (25 mL), se lavaron las capas orgánicas recogidas con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el residuo en MeOH (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Despues de evaporar el disolvente se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH\NH₄OH de 100\0\0 a 93\7\1) para dar el *compuesto del título* (0,199 g).

40 45 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,67 (s, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,74 (dt, 1H), 7,66 (dt, 1H), 5,20 (dd, 1H), 4,67 (dd, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,06 (m+d, 1H+1H), 3,95 (d, 1H), 3,73 (c, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,16 (dd, 1H), 3,06-3,0 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,42 (dd, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,92 (m, 1H), 1,81-1,65 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,36 (d, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,24 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,06 (d, 3H), 0,81 (t, 3H).

Ejemplo 46

(*11S,21S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(quinoxalin-2-ilsulfanil)-acetamido)-metilen]-eritromicina A

50 55 A una disolución de ácido (quinoxalin-2-ilsulfanil)-acético (0,395 g) en DMF anhidro (5 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadieron a temperatura ambiente HATU (0,682 g) y DIPEA (0,365 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min, entonces se le añadió una disolución de Ejemplo 7 (1,0 g) en DMF anhidro (3 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h, entonces se vertió en una disolución acuosa al 5% de NaHCO₃ (30 mL) y se extrajo la disolución con Et₂O (2 x 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas recogidas con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el residuo en MeOH (25 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Despues de evaporar el disolvente se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con DCM\MeOH\NH₄OH de 100\0\0 a 93\7\0,2). La cristalización en EtOAc dio el *compuesto del título* (0,454 g, (21S) isómero puro al 99% por análisis por RMN).

60 65 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,67 (s, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,74 (dt, 1H), 7,66 (dt, 1H), 5,20 (dd, 1H), 4,67 (dd, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,06 (m+d, 1H+1H), 3,95 (d, 1H), 3,73 (c, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,16 (dd, 1H), 3,06-3,0 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,42 (dd, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,92 (m, 1H), 1,81-1,65 (m, 2H), 1,66 (m,

ES 2 275 621 T3

1H), 1,51 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,36 (d, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,24 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,06 (d, 3H), 0,81 (t, 3H).

Ejemplo 47

5 *(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-4-oxo)-butiramido)-metilen]-eritromicina A*

10 A una disolución de ácido 4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)4-oxo-butírico (0,1165 g) en DMF anhidro (9,5 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadieron HATU (0,188 g) y DIPEA (0,102 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min, entonces se le añadió Ejemplo 7 (0,300 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h, entonces se diluyó con DCM (30 mL) y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (20 mL). Se extrajo la fase acuosa con DCM (25 mL), se lavaron las capas orgánicas recogidas con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida.

15 Se disolvió el residuo en MeOH (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de evaporar el disolvente se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH\NH₄OH de 100\0\0 a 93\7\1) para dar el *compuesto del título* (0,170 g).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,52 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,73 (d, NH), 5,20 (dd, 1H), 4,84 (dd, 1H), 4,35-4,25 (m, 5H), 4,13 (d, 1H), 3,80 (c, 1H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,32-3,22 (m, 2H), 3,18 (dd, 1H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,44 (m, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,27 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,80 (dd, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 1,19 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 0,93 (t, 3H).

Ejemplo 48

25 *(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il)-4-oxo-butiramido)-metilen]-eritromicina A*

30 A una disolución de ácido 4-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il)-4-oxo-butírico (0,013 g) en DMF anhidro (0,850 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadieron HATU (0,019 g) y DIPEA (0,010 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min, entonces se le añadió Ejemplo 6 (0,028 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 h, entonces se diluyó con DCM (2 mL) y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (2 mL). Se extrajo la fase acuosa con DCM (1,5 mL), se secaron las capas orgánicas recogidas sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el residuo en MeOH (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de evaporar el disolvente se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH\NH₄OH de 100\0\0 a 92\8\0,2) para dar el *compuesto del título* (0,031 g).

40 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,02 (s, 1H), 6,68 (d, NH), 5,13 (dd, 1H), 4,88 (dd, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,14 (d, 1H), 3,81 (c, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,09-3,03 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,63-2,57 (m, 6H), 2,46 (dd, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,24 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,25 (m, 4H), 1,18 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 0,92 (t, 3H).

Ejemplo 49

45 *(11S,21S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il)-4-oxo-butiramido)-metilen]-eritromicina A*

50 A una disolución de ácido 4-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il)-4-oxo-butírico (1,280 g) en DMF anhidro (12 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadieron HATU (2,02 g) y DIPEA (1,06 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min, entonces se le añadió una disolución de Ejemplo 7 (2,90 g) en DMF anhidro (10 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 98\2) para dar un compuesto que se disolvió en MeOH (150 mL) y se agitó durante una noche. Después de evaporar el disolvente se purificó el residuo por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 97\3) para dar el *compuesto del título* (2,40 g, (21S) isómero puro al 95% por análisis por RMN).

60 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,02 (s, 1H), 6,68 (d, NH), 5,13 (dd, 1H), 4,88 (dd, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,14 (d, 1H), 3,81 (c, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,09-3,03 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,63-2,57 (m, 6H), 2,46 (dd, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,24 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,25 (m, 4H), 1,18 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 0,92 (t, 3H).

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 50

(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-4-oxo-butiramido)-metilen]-eritromicina A

5 A una disolución de ácido 4-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-4-oxo-butírico (0,136 g) en DMF anhidro (9 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadieron HATU (0,205 g) y DIPEA (0,110 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min, entonces se le añadió Ejemplo 6 (0,300 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 h, entonces se diluyó con DCM (21 mL) y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (18 mL). Se extrajo la fase acuosa con DCM (15 mL), se secaron las capas orgánicas recogidas sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el residuo en MeOH (30 mL) y DCM (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después de evaporar el disolvente se purificó el producto bruto por LC (fase móvil: A\B 85\15 durante 1 min, de 85\15 a 15\85 en 20 min; $\lambda = 255$ nm) para dar el *compuesto del título* (0,149 g).

10 15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 8,47 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,69 (d, NH), 5,18 (dd, 1H), 4,85 (dd, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,14 (d, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,80 (c, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,18 (dd, 1H), 3,06-3,0 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 2,42 (dd, 1H), 2,28 (s, 6H), 1,98 (m, 1H), 1,81-1,55 (m, 4H), 1,49 (s, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,25 (d, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,18 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 0,81 (t, 3H).

Ejemplo 51

(11S,21S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-4-oxo-butiramido)-metilen]-eritromicina A

20 25 A una disolución de ácido 4-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-4-oxo-butírico (2,782 g) en DMF anhidro (36 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadieron HATU (1,230 g) y DIPEA (0,656 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min, entonces se le añadió Ejemplo 7 (1,8 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h, entonces se diluyó con Et₂O (200 mL) y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (2 x 100 mL). Se extrajo la fase acuosa con Et₂O (50 mL) y DCM (50 mL), se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 96\4). Se disolvió el compuesto obtenido en MeOH (100 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de evaporar el disolvente se purificó el producto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 96\4) para dar el *compuesto del título* (1,510 g, (21S) isómero puro al 95% por análisis por RMN).

30 35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 8,47 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,69 (d, NH), 5,18 (dd, 1H), 4,85 (dd, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,14 (d, 1H), 4,04 (s, -OCH₃), 3,80 (c, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,18 (dd, 1H), 3,06-3,0 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 2,42 (dd, 1H), 2,28 (s, 6H), 1,98 (m, 1H), 1,81-1,55 (m, 4H), 1,49 (s, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,25 (d, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,18 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 0,81 (t, 3H).

Ejemplo 52

(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(2-hidroxi-4,5-dimetoxi-fenil)-4-oxo-butiramido)-metilen]-eritromicina A

40 45 A una disolución de ácido 4-(2-hidroxi-4,5-dimetoxi fenil)-4-oxo-butírico (0,137 g) en DMF anhidro (9 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadieron HATU (0,205 g) y DIPEA (0,110 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min, entonces se le añadió Ejemplo 6 (0,300 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 h, entonces se diluyó con DCM (21 mL) y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (18 mL). Se extrajo la fase acuosa con DCM (15 mL), se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida.

50 55 Se disolvió el residuo en MeOH (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de evaporar el disolvente se purificó el producto bruto por LC (fase móvil: A\B de 85\15 a 15\85 en 20 min; $\lambda = 237$ nm) para dar el *compuesto del título* (0,120 g).

60 65 ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 12,49 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,71 (d, NH), 6,44 (s, 1H), 5,18 (dd, 1H), 4,88 (dd, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,14 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,80 (c, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,41-3,30 (m, 2H), 3,20 (dd, 1H), 3,11-3,0 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,43 (dd, 1H), 2,31 (s, 6H), 1,98-1,70 (m, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,24 (d+d, 6H), 1,19 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 0,91 (t, 3H).

Ejemplo 53

(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-4-oxo-butiramido)-metilen]-eritromicina A

65 A una disolución de ácido 4-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-4-oxo-butírico (0,121 g) en DMF anhidro (9 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadieron HATU (0,205 g) y DIPEA (0,110 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min, entonces se le añadió Ejemplo 6 (0,300 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura

ES 2 275 621 T3

ambiente durante 2,5 h, entonces se diluyó con DCM (21 mL) y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (18 mL). Se extrajo la fase acuosa con DCM (15 mL), se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el residuo en MeOH (30 mL) y DCM (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después de evaporar el disolvente se purificó el producto bruto por LC (fase móvil: A\B 85\15 durante 1 min, de 85\15 a 15\85 en 20 min; $\lambda = 230$ nm) para dar el *compuesto del título* (0,020 g).

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 7,57 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,88 (s ancho, 1H), 5,22 (dd, 1H), 4,81 (dd, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,81 (c, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,09-3,04 (m, 2H), 2,66-2,54 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,44 (dd, 1H), 2,34 (s, 6H), 2,00 (m, 1H), 1,81-1,70 (m, 3H), 1,6 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,41 (d, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,25 (d, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,19 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 0,93 (t, 3H).

Ejemplo 54

15 (11*S*,21*S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-4-oxo-butíramido)-metilen]-eritromicina A

A una disolución de ácido 4-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-4-oxo-butírico (0,273 g) en DMF anhidro (3,5 mL), se le añadieron en atmósfera de nitrógeno HOBT (0,165 g) y EDC (0,234 g). Después de agitar 5 min se añadió Ejemplo 7 (0,627 g), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (15 mL), se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (10 mL). Se lavó la capa orgánica con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 97\3 a 95\5) para dar un compuesto que se disolvió en MeOH (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la evaporación del disolvente se purificó el compuesto por LC preparativa (columna Waters Xterra MS C18 (19 x 300 mm, 7 μ m); caudal = 12 mL\min, A\B de 70\30 a 10\90 en 25 min; $\lambda = 230$ nm) para dar el *compuesto del título* (0,165 g, (21*S*) isómero puro al 94% por análisis por RMN).

30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 7,57 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,88 (s ancho, 1H), 5,22 (dd, 1H), 4,81 (dd, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,81 (c, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,09-3,04 (m, 2H), 2,66-2,54 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,44 (dd, 1H), 2,34 (s, 6H), 2,00 (m, 1H), 1,81-1,70 (m, 3H), 1,6 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,41 (d, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,25 (d, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,19 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 0,93 (t, 3H).

Ejemplo 55

35 (11*S*,21*R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-oxo-butíramido)-metilen]-eritromicina A

A una disolución de ácido 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-oxo-butírico (0,128 g) en DMF anhidro (9 mL) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron HATU (0,205 g) y DIPEA (0,110 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min, entonces se le añadió Ejemplo 6 (0,300 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 h, entonces se diluyó con DCM (21 mL) y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (18 mL). Se extrajo la fase acuosa con DCM (15 mL), se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el residuo en MeOH (30 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de evaporar el disolvente se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH\NH₄OH de 100\0\0 a 92\8\0,2) para dar el *compuesto del título* (0,293 g).

45 ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 7,95 (d, NH), 7,70 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 5,30 (dd, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,96-3,93 (m, 4H), 3,90 (c, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,39 (dd, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,75 (s, 6H), 2,66-2,61 (m, 6H), 2,49 (d, 1H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,41 (m+d, 1H+3H), 1,32 (d, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,23 (d, 3H), 1,21 (d, 3H), 0,95 (t, 3H).

Ejemplo 56

50 (11*S*,21*S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-oxo-butíramido)-metilen]-eritromicina A

55 A una disolución de ácido 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-oxo-butírico (0,695 g) en DMF anhidro (15 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadieron HATU (1,08 g) y DIPEA (0,586 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min, entonces se le añadió Ejemplo 7 (1,50 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h, entonces se diluyó con DCM (35 mL) y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (30 mL). Se extrajo la fase acuosa con DCM (25 mL), se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el residuo en MeOH (50 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de evaporar el disolvente se cristalizó el producto bruto en DCM para dar el *compuesto del título* (1,26 g, (21*S*) isómero puro al 98% por análisis por RMN).

65 ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 7,95 (d, NH), 7,70 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 5,30 (dd, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,96-3,93 (m, 4H), 3,90 (c, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,39 (dd, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,75 (s, 6H), 2,66-2,61 (m, 6H), 2,49 (d, 1H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,41 (m+d, 1H+3H), 1,32 (d, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,23 (d, 3H), 1,21 (d, 3H), 0,95 (t, 3H).

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 57

(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-4-oxo-butiramido)-metilen]-eritromicina A

- 5 A una disolución de ácido 4-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-4-oxo-butírico (0,922 g) en DMF anhidro (20 mL) se le añadieron HOBT (0,656 g) y EDC (0,933 g). Entonces se añadió Ejemplo 6 (2,5 g), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (75 mL) se lavó con una disolución acuosa de HCl 1 N (30 mL), después con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 98\2) entonces se disolvió en MeOH (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La evaporación del disolvente dio el *compuesto del título* (0,600 g).
- 10 10

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,57 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,05 (s ancho, 1H), 5,19 (dd, 1H), 4,80 (dd, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,77 (c, 1H), 3,58 (s ancho, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,17 (dd, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,6 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,48 (m ancho, 1H), 2,41 (dd, 1H), 2,28 (s ancho, 6H), 1,95 (m, 1H), 1,81-1,50 (m, 4H), 1,47 (s, 3H), 1,37 (d, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,27 (d, 4H), 1,22 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 0,90 (t, 3H).

20 Ejemplo 58

(11S,21S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-4-oxo-butiramido)-metilen]-eritromicina A

- 25 A una disolución de ácido 4-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-4-oxo-butírico (0,720 g) en DMF anhidro (12 mL), se le añadieron en atmósfera de nitrógeno HOBT (0,259 g) y EDC (0,368 g). Entonces se añadió Ejemplo 7 (1,65 g), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (50 mL), se lavó con una disolución acuosa de HCl 1 N (20 mL), después con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 98\2) entonces se disolvió en MeOH (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La evaporación del disolvente dio el *compuesto del título* (0,360 g, (21S) isómero puro al 95% por análisis por RMN).
- 30 30

35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,57 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,05 (s ancho, 1H), 5,19 (dd, 1H), 4,80 (dd, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,77 (c, 1H), 3,58 (s ancho, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,17 (dd, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,6 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,48 (m ancho, 1H), 2,41 (dd, 1H), 2,28 (s ancho, 6H), 1,95 (m, 1H), 1,81-1,50 (m, 4H), 1,47 (s, 3H), 1,37 (d, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,27 (d, 4H), 1,22 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 0,90 (t, 3H).

40 Ejemplo 59

(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(3-metoxi-quinoxalin-2-il)sulfanil)-acetamido)-metilen]-eritromicina A

- 45 A una disolución de Intermedio 72 (0,032 g) en DMF anhidro (2 mL) se le añadieron en atmósfera de nitrógeno HATU (0,048 g) y DIPEA (0,022 mL). Después de agitar durante 45 min se añadió Ejemplo 7 (0,070 g) y se agitó la mezcla durante una noche. Se le añadió agua (5 mL) y se extrajo la disolución con DCM (2 x 10 mL). Se lavó la fase orgánica con salmuera (5 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en MeOH (5 mL) y se agitó durante una noche. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 94\6) para dar el *compuesto del título* (0,060 g).
- 50 50

m\z ([MH]⁺) = 859.

55 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,09 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 4,65 (t, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,06 (d, 1H), 3,90 (d, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,10 (d, 3H).

Ejemplo 60

60 *(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(quinoxalin-2-iloxi)-acetamido)-metilen]-eritromicina A*

- A una disolución de Intermedio 74 (0,038 g) en DMF anhidro (1,5 mL) se le añadieron en atmósfera de nitrógeno HATU (0,072 g) y DIPEA (0,033 mL). Después de agitar durante 45 min se añadió Ejemplo 7 (0,090 g) y se agitó la mezcla durante una noche. Se le añadió agua (8 mL) y se extrajo la disolución con DCM (2 x 15 mL). Se lavaron las fases orgánicas recogidas con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL), salmuera (10 mL), entonces se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el residuo en MeOH (5 mL) y se agitó durante una noche. La purificación del producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 95\5) dio el *compuesto del título* (0,047 g).

ES 2 275 621 T3

m/z ([MH]⁺) = 813.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,35 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,57 (td, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 5,10 (dd, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,87 (d, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,11 (d, 3H).

Ejemplo 61

(*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(3-amino-4-metoxi-fenil)4-oxo-butiramido)-metilen]-eritromicina A

A una disolución de Ejemplo 51 (0,070 g) en MeOH anhidro (5 mL) se le añadió paladio (al 10% en peso sobre carbón en polvo, 0,050 g) y se agitó la mezcla en una atmósfera de hidrógeno (101,3 kPa (1 atm)) durante 1 h. La filtración a través de un lecho de gel de sílice eluyendo con MeOH y la purificación por CCF preparativa (eluyendo con: DCM\MeOH 90\10) dio el *compuesto del título* (0,008 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,47 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,32 (t, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,11 (d, 3H).

Ejemplo 62

(*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-hidroximino-4-(4-metoxi-3-nitrofenil)-butiramido)-metilen]-eritromicina A

A una disolución de Ejemplo 51 (0,050 g) en MeOH anhidro (1 mL) se le añadieron hidrocloruro de hidroxilamina (0,050 g) y acetato de amonio (0,100 g). Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 3 h. Después de la evaporación del disolvente, se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 90\10) para dar el *compuesto del título* (0,015 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,17 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,58 (m ancho, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 1,14 (d, 3H).

Ejemplo 63

(*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(quinoxalin-2-sulfonil)-acetamido)-metilen]-eritromicina A

A una disolución de Ejemplo 46 (0,050 g) en una mezcla 1\1 de agua\DCM (4 mL) se le añadió monoperoxiftalato de magnesio (0,040 g). Después de agitar durante 24 h se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 5 mL), se lavaron los extractos orgánicos con una disolución acuosa de Na₂S₂O₅ al 5% (5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el residuo en THF (1 mL), se le añadió resina de poliestireno trifenilfosfina (0,050 g) y se calentó la mezcla a 65°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se concentró para dar el *compuesto del título* (0,050 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,52 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,00-7,80 (m, 2H), 7,70 (m ancho, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,15 (d, 3H).

Ejemplo 64

(*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-fenil-propilamino)-metilen]-eritromicina A

Se agitó una disolución de Ejemplo 6 (0,045 g) y 3-fenil-propionaldehído (0,010 mL) en MeOH anhidro (1 mL) a temperatura ambiente durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. Entonces se le añadieron cianoborohidruro de sodio (0,007 g) y ácido acético (0,004 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, entonces se detuvo la reacción con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 mL). Después de la evaporación del disolvente, se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 10 mL), se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en MeOH (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de evaporar el disolvente se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM \MeOH 95\5) para dar el *compuesto del título* (0,039 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,40-7,00 (m, 5H), 5,74 (dd, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,84 (c, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,92-2,83 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,64 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 4H), 1,67 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,38 (d, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,25 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,09 (d, 3H), 0,87 (t, 3H).

CCF: DCM\MeOH 10\1 (Rf= 0,25).

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 65

(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

5 Se agitó una disolución de Ejemplo 6 (0,100 g) e Intermedio 52 (0,040 g) en DCM anhidro (4 mL) a temperatura ambiente durante 6 h en atmósfera de nitrógeno. Entonces se le añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,150 mL) y ácido acético (0,009 mL) y se agitó la mezcla durante 48 h. Se detuvo la reacción con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 15 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en MeOH (5 mL) y se calentó a temperatura de refluxo durante 48 h. Después de evaporar el disolvente se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 90\10) para dar el *compuesto del título* (0,008 g).

10

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,00 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 5,55 (dd, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,13 (s, 1H), 4,20-4,0 (m, 2H), 3,86 (c, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,32 (d, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,02 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,39 (d, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,09 (d, 3H), 0,87 (t, 3H).

Ejemplo 66

(11S,21S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

25 Se agitó una disolución de Ejemplo 7 (0,500 g) e Intermedio 52 (0,180 g) en acetonitrilo anhidro (7 mL) a temperatura ambiente durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en MeOH anhidro (5 mL). Entonces se añadieron en atmósfera de nitrógeno cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,375 mL) y ácido acético (0,045 mL) y se agitó la mezcla durante una noche. Se detuvo la reacción con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 15 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM \MeOH 90\10) para dar el *compuesto del título* (0,170 g, (21S) isómero 95% puro al por análisis por RMN).

30

35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,00 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 5,55 (dd, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,13 (s, 1H), 4,20-4,0 (m, 2H), 3,86 (c, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,32 (d, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,02 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,39 (d, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,09 (d, 3H), 0,87 (t, 3H).

Ejemplo 67

40 *(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-butilamino)-metilen]-eritromicina A*

45 Se agitó una disolución de Ejemplo 6 (0,100 g) e Intermedio 54 (0,050 g) en DCM anhidro (3 mL) a temperatura ambiente durante 24 h en atmósfera de nitrógeno. Entonces se añadieron en atmósfera de nitrógeno cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,120 mL) y ácido acético (0,008 mL) y se agitó la mezcla durante 1 h. Se detuvo la reacción con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 95\5 a 90\10) para dar un compuesto que se disolvió en MeOH (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,015 g).

50

55 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,98 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 5,67 (dd, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,13 (s, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,85 (c, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,28 (m+s, 6H +1H), 2,00 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,39 (d, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,25 (d, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,15 (d, 3H), 1,09 (d, 3H), 0,83 (t, 3H).

Ejemplo 68

60 *(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(5-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-pentilamino)-metilen]-eritromicina A*

65 Se agitó una disolución de Ejemplo 6 (0,080 g) e Intermedio 56 (0,042 g) en DCM anhidro (5 mL) a temperatura ambiente durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. Entonces se añadieron en atmósfera de nitrógeno cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,120 mL) y HCl (2 N en Et₂O, 0,010 mL) y se agitó la mezcla durante 1 h. Se detuvo la reacción con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 15 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con DCM\MeOH de 96\4 a 90\10) para dar un compuesto que se disolvió en MeOH (3 mL) y se agitó a

ES 2 275 621 T3

temperatura ambiente durante una noche. La evaporación del disolvente a presión reducida proporcionó el *compuesto del título* (0,013 g).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,99 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 5,67 (dd, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,85 (c, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,29 (d, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,90-1,86 (m, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,5-1,4 (m, 4H), 1,38 (d, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,32 (d, 3H), 1,28 (d, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,15 (d, 3H), 1,09 (d, 3H), 0,85 (t, 3H).

10 Ejemplo 69

(*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

15 Se calentó a 80°C durante 3 h una disolución de Intermedio 51 (0,040 g) en acetonitrilo (1 mL) y una disolución acuosa de HCl 2 M (3 mL). Se dejó a la mezcla de reacción alcanzar la temperatura ambiente, entonces se añadió gota a gota a una disolución de Ejemplo 6 (0,100 g) disuelto en acetonitrilo anhidro (4 mL) manteniendo el pH de la disolución en el intervalo 6-7 por adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió ácido acético a la mezcla para alcanzar un pH de 5-6 seguido de 20 cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,150 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 mL) y se extrajo el producto con DCM (3 x 10 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con DCM\MeOH 94\6) que proporcionó el compuesto del título (0,027 g).

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,04 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 5,63 (dd, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,20-4,08 (m, 2H), 3,84 (c, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,36-3,19 (m, 2H), 3,16 (dd, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,85 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,70-1,65 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,24-1,20 (m, 4H), 1,23 (s, 3H), 1,14 (d, 3H), 1,09 (d, 3H), 0,82 (t, 3H).

Ejemplo 70

(*11S,21S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Se calentó a 80°C durante 3 h una disolución de Intermedio 51 (0,530 g) en acetonitrilo (30 mL) y una disolución acuosa de HCl 3 M (20 mL). Se dejó a la mezcla de reacción alcanzar la temperatura ambiente, entonces se añadió gota a gota a una disolución de Ejemplo 7 (0,500 g) disuelto en acetonitrilo anhidro (2 mL) manteniendo el pH de la disolución en el intervalo 6-7 por adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió ácido acético a la mezcla para alcanzar un pH de 5-6 seguido de 40 cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,75 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (15 mL) y se extrajo la mezcla con DCM (3 x 20 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se 45 disolvió el residuo en MeOH (10 mL) y se agitó durante una noche. Después de evaporar el disolvente se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con DCM\MeOH de 98\2 a 90\10) para dar el compuesto del título (0,350 g, (21S) isómero puro al 95% por análisis por RMN).

50 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,04 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 5,63 (dd, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,20-4,08 (m, 2H), 3,84 (c, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,36-3,19 (m, 2H), 3,16 (dd, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,85 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,70-1,65 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,24-1,20 (m, 4H), 1,23 (s, 3H), 1,14 (d, 3H), 1,09 (d, 3H), 0,82 (t, 3H).

55 Ejemplo 71

(*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(5-(quinolin-4-il)-pentilamino)-metilen]-eritromicina A

60 Se agitó una disolución de Ejemplo 6 (0,084 g) e Intermedio 63 (0,040 g) en DCM anhidro (4 mL) a temperatura ambiente durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. Entonces se le añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,125 mL) y ácido acético (0,007 mL) y se agitó la mezcla durante una noche. Se detuvo la reacción con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con DCM\MeOH 90\10) para dar un compuesto que se disolvió en MeOH (3 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La evaporación del disolvente a presión reducida proporcionó el *compuesto del título* (0,006 g).

65 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,81 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 5,71 (dd, 1H),

ES 2 275 621 T3

4,31 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 3,85 (c, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,30 (d, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,90 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,70 (m, 3H), 1,52 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,37 (d, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,32 (d, 3H), 1,24 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,09 (d, 3H), 0,85 (t, 3H).

5

Ejemplo 72

(*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(quinolin-4-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

10

Se agitó a temperatura ambiente durante 2 h en atmósfera de nitrógeno una disolución de Ejemplo 6 (0,100 g) y 3-quinolin-4-il-propionaldehído (0,031 g) en DCM anhidro (4 mL). Entonces se le añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,150 mL) y ácido acético (0,009 mL) y se agitó la mezcla durante una noche. Se detuvo la reacción con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con DCM\MeOH 95\5) para dar un compuesto que se disolvió en MeOH (3 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,011 g).

15

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,80 (d, 1H), 8,13-8,09 (d, 2H), 7,70 (t, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,30 (m, 1H), 5,80 (dd, 1H), 4,31

20

(d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,86 (c, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,50 (m ancho, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,06 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,36 (d, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,92 (m, 3H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,33 (s+d, 3H+3H), 1,24 (m, 4H), 1,16 (d, 3H), 1,11 (d, 3H), 0,87 (t, 3H).

25

Ejemplo 73

(*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(quinolin-4-il)-butilamino)-metilen]-eritromicina A

30

Se agitó una disolución de Ejemplo 6 (0,130 g) e Intermedio 59 (0,047 g) en THF anhidro (5 mL) a temperatura ambiente durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. Entonces se le añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,195 mL) y ácido acético hasta pH = 5 y se agitó la mezcla durante 3 h. Se detuvo la reacción con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con DCM\MeOH de 98\2 a 96\4) para dar un compuesto que se disolvió en MeOH (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,015 g).

m/z ([MH]⁺) = 810.

40

Ejemplo 74

(*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(quinolin-4-il)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

45

Se calentó a 50°C durante 24 h una disolución de Intermedio 57 (0,270 g) en acetonitrilo (4 mL) y disolución acuosa de HCl 3 M (4 mL). Se dejó a la mezcla de reacción alcanzar la temperatura ambiente, entonces se añadió gota a gota a una disolución de Ejemplo 6 (0,500 g) en acetonitrilo anhidro (4 mL) manteniendo el pH de la disolución en el intervalo 6-7 por adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió ácido acético a la mezcla para alcanzar un pH de 5-6 seguido de cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,75 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 mL) y se extrajo la mezcla con DCM (3 x 20 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en MeOH (10 mL) y se agitó durante una noche. Despues de la evaporación del disolvente se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con DCM\MeOH de 98\2 a 90\10) para dar el *compuesto del título* (0,190 g).

55

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,79 (d, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,68 (dd, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,83 (c, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,41-3,1 (m, 4H), 3,17 (dd, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,45 (m, 2H + -OCH₃), 2,30 (m, 1H), 2,27 (s, N(CH₃)₂), 1,88 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,37 (d, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,25 (d, 3H), 1,25 (m, 4H), 1,12 (d, 3H), 1,08 (d, 3H), 0,85 (t, 3H).

60

Ejemplo 75

(*11S,21S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(quinolin-4-il)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

65

Se calentó a 50°C durante 16 h una disolución de Intermedio 57 (0,832 g) en acetonitrilo (16 mL) y una disolución acuosa de HCl 3 M (16 mL). Se dejó a la mezcla de reacción alcanzar la temperatura ambiente, entonces se añadió gota a gota a una disolución de Ejemplo 7 (1,500 g) en acetonitrilo anhidro (12 mL) manteniendo el pH de la disolución en el

ES 2 275 621 T3

intervalo 6-7 por adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió ácido acético a la mezcla para alcanzar un pH de 5-6 seguido de cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 3,3 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente se añadió agua (100 mL) y se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 100 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (DCM\MeOH 95\5). Se disolvió el compuesto obtenido en MeOH (20 mL) y se agitó durante una noche. Después de la evaporación del disolvente se purificó el compuesto por cromatografía instantánea (eluyendo con DCM\MeOH 95\5) para dar el *compuesto del título* (0,365 g, (21S) isómero puro al 95% por análisis por RMN).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,79 (d, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,68 (dd, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,83 (c, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,41-3,1 (m, 4H), 3,17 (dd, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,45 (m, 2H + 3H), 2,30 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,88 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,37 (d, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,25 (d, 3H), 1,25 (m, 4H), 1,12 (d, 3H), 1,08 (d, 3H), 0,85 (t, 3H).

Ejemplo 76

(11*S*,21*S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((quinolin-4-il)-metilamino)-metilen]-eritromicina A

20 Se agitó a 100°C durante 16 h en atmósfera de nitrógeno una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) y quinolin-4-carbaldehído (0,020 g) en tolueno anhidro (3 mL). Después de la evaporación del disolvente se disolvió el producto bruto en MeOH anhidro (5 mL) se le añadió paladio (al 10% en peso sobre carbón en polvo, 0,006 g) y se agitó la mezcla en una atmósfera de hidrógeno (97,5 kPa (1 atm)) durante 5 h. La filtración a través de un lecho de celita eluyendo con MeOH y purificación por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 93\7) dio el *compuesto del título* (0,007 g).

m/z ([MH]⁺) = 768.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,89 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,56 (t, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,14 (d, 3H).

Ejemplo 77

(11*S*,21*R*,*S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(5-metil-furan-2-il)-butilamino)-metilen]-eritromicina A

40 Se agitó a temperatura ambiente durante 5 h en atmósfera de nitrógeno una disolución de 3-(S-metil-2-furil)butanal (0,030 g) y Ejemplo 6 (0,067 g) en acetonitrilo anhidro (1 mL). Entonces se le añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,250 mL) y ácido acético (0,025 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió MeOH (1 mL) y se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 24 h. Después de la evaporación a presión reducida se disolvió el residuo en DCM (10 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH\NH₄OH 95\5\0,5) para dar el *compuesto del título* (0,029 g).

45 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 5,82 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,86 (s, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 3H+1H), 1,80-1,60 (m, 2H), 1,08 (d, 3H).

Ejemplo 78

50 (11*S*,2*R*,*S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-piridin-4-il-prop-2-enilamino)-metilen]-eritromicina A

55 Se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h en atmósfera de nitrógeno una disolución de oxalato de 3-(5-metil-2-furil)butanal (0,045 g), Ejemplo 6 (0,067 g) y DIPEA (0,051 mL) en acetonitrilo anhidro (1 mL). Entonces se le añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,250 mL) y ácido acético (0,025 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió MeOH (1 mL) y se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 48 h. Después de la evaporación a presión reducida se disolvió el residuo en DCM (10 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM, DCM\MeOH\NH₄OH de 96\4\0,1 a 92\8\0,2) para dar el *compuesto del título* (0,016 g).

m/z ([MH]⁺) = 744.

65 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,52 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 6,59 (dd, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,10 (d, 3H).

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 79

(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-(3,5-difluoro-fenil)-pirazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

5 A una disolución de Ejemplo 7 (0,030 g) en THF anhídrico (1 mL) se le añadió Intermedio 75 (0,050 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. Entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,150 mL) y ácido acético (0,010 mL) y la mezcla se dejó reaccionar durante 4 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en MeOH (1 mL) y se agitó la mezcla durante una noche. Después de la evaporación del disolvente se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 90\10) para dar el *compuesto del título* (0,014 g).

10

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,83 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,62 (tt, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,32 (s ancho, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,09 (d, 3H).

Ejemplo 80

(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-(4-cloro-fenil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

20 Se agitó una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) e Intermedio 76 (0,025 g) en acetonitrilo anhídrico (1,5 mL) a temperatura ambiente durante 5 h en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en MeOH anhídrico (1,5 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,037 mL) y ácido acético (0,005 mL). Después de 18 h se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 95\5) para dar el *compuesto del título* (0,028 g).

25

30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,55 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,02-2,90 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,09 (d, 3H).

Ejemplo 81

(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-(4-nitro-fenil)-imidazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

35 Se agitó una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) e Intermedio 77 (0,023 g) en acetonitrilo anhídrico (1,5 mL) a temperatura ambiente durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhídrico (2 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,037 mL) y ácido acético (0,005 mL). Después de 24 h se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 95\5) para dar el *compuesto del título* (0,007 g).

40

45 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,24 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,20-4,06 (m, 2H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,92 (m, 1H).

Ejemplo 82

(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-piridin-4-il-imidazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

50 Se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de nitrógeno una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) e Intermedio 78 (0,025 g) en acetonitrilo anhídrico (2 mL), después se calentó a 50°C durante 4 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, se disolvió el crudo en MeOH anhídrico (2 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,100 mL) y ácido acético (0,006 mL). Después de 24 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 90\10) para dar el *compuesto del título* (0,014 g).

55

60 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,57 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,20-4,16 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,02-1,92 (m+m, 2H), 1,10 (d, 3H).

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 83

(*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(3-trifluorometil-1*H*-pirazol-4-il)-propilamina)-metilen]-eritromicina A

5 Se agitó a temperatura ambiente durante 3 h en atmósfera de nitrógeno una disolución de Ejemplo 7 (0,020 g) e Intermedio 79 (0,015 g) en acetonitrilo anhídrico (2 mL), después se calentó a 40°C durante 4 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhídrico (2 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,015 mL) y ácido acético (0,003 mL). Despues de 24 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 98\2) para dar el *compuesto del título* (0,004 g).

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,53 (s, 1H), 4,12 (d, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,09 (d, 3H).

Ejemplo 84

20 (*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-imidazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

25 Se agitó a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de nitrógeno una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) e Intermedio 80 (0,038 g) en acetonitrilo anhídrico (1 mL). Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhídrico (1 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,037 mL) y ácido acético (0,004 mL). Despues de 24 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH\NH₄OH de 98\2\0 a 95\5\0,5) y por CCF preparativa (DCM\MeOH\NH₄OH 90\9\0,5) para dar el *compuesto del título* (0,017 g).

35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,78 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 5,60 (dd, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,86 (c, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,19 (dd, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,33 (s, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,00-1,88 (2H), 1,90 (m, 1H), 1,81 (dd, 1H), 1,73 (d ancho, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,38 (d, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,32 (d, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 0,88 (t, 3H).

Ejemplo 85

40 (*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(piridin-3-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

45 Se agitó a temperatura ambiente durante 3 h en atmósfera de nitrógeno una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) e Intermedio 81 (0,020 g) en acetonitrilo anhídrico (0,7 mL). Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhídrico (1 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,035 mL) y ácido acético (0,004 mL). Despues de 18 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 95\5) para dar el *compuesto del título* (0,009 g).

50 m/z ([MH]⁺) = 746.

55 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,47-8,40 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,98-2,85 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,31 (m ancho, 1H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,09 (d, 3H).

Ejemplo 86

60 (*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-piridin-2-il-pirazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

65 Se agitó a 50°C durante 3 h y a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de nitrógeno una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) e Intermedio 82 (0,025 g) en acetonitrilo anhídrico (3 mL). Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhídrico (2,2 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,040 mL) y ácido acético (0,020 mL). Despues de 10 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 95\5) para dar el *compuesto del título* (0,026 g).

ES 2 275 621 T3

¹H-RMN (CDCl_3) δ: 8,54 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,07 (m, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,09 (d, 3H).

Ejemplo 87

5 *(1S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(piridin-4-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A*

Se agitó a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de nitrógeno una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) e Intermedio 83 (0,050 g) en acetonitrilo anhídrico (1 mL). Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhídrico (1 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,037 mL) y ácido acético (0,004 mL). Después de 24 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 90\10) y por CCF preparativa (eluyendo con: DCM\MeOH\NNH₄OH 90\9\0,5) para dar el *compuesto del título* (0,014 g).

10 ¹H-RMN (CDCl_3) δ: 8,47 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 5,70 (dd, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,85 (c, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,03 (c, 1H), 2,95-2,83 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,31 (s, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,91 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,39 (d, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,32 (d, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,09 (d, 3H), 0,87 (t, 3H).

Ejemplo 88

20 *(1S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-pirimidin-4-il-pirazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A*

Una disolución de Ejemplo 7 (0,028 g) e Intermedio 84 (0,018 g) en acetonitrilo anhídrico (1,5 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 30 min después se calentó a 50°C durante 6 h en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhídrico (2 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,025 mL) y ácido acético (0,004 mL). Después de 24 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 97\3) para dar el *compuesto del título* (0,005 g).

30 ¹H-RMN (CDCl_3) δ: 9,09 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,92-2,80 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,09 (d, 3H).

Ejemplo 89

40 *(1S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-pirimidin-4-il-pirazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A*

45 Se agitó a 50°C durante 16 h en atmósfera de nitrógeno una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) e Intermedio 85 (0,018 g) en acetonitrilo anhídrico (2,2 mL). Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhídrico (3 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,040 mL) y ácido acético (0,020 mL). Después de 18 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 95\5) para dar el *compuesto del título* (0,014 g).

50 ¹H-RMN (CDCl_3) δ: 8,55 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,10 (d, 3H).

Ejemplo 90

55 *(1S,21S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-(3,5-dicloro-fenil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A*

60 Se agitó una disolución de Ejemplo 7 (0,030 g) e Intermedio 86 (0,029 g) en acetonitrilo anhídrico (1,5 mL) a temperatura ambiente durante 5 h en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhídrico (1,5 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,022 mL) y ácido acético (0,003 mL). Después de 12 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 97\3) para dar el *compuesto del título* (0,022 g).

ES 2 275 621 T3

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,47 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 1,6-1,8 (m, 2H).

Ejemplo 91

⁵ (11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(2,5-dimetil-4-(3-trifluorometil-fenil)-imidazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

Se agitó una disolución de Ejemplo 7 (0,040 g) e Intermedio 87 (0,042 g) en acetonitrilo anhidro (1,5 mL) a temperatura ambiente durante 4 h en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhidro (1,5 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,030 mL) y ácido acético (0,004 mL). Después de 12 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 97\3) para dar el *compuesto del título* (0,026 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,84 (s ancho, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 2,9-2,88 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H).

Ejemplo 92

(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-[4-(1,3-benzoxazol-2-il)-1H-pirazol-1-il]-propilamino)-metilen]-eritromicina A

Se agitó a 50°C durante 6 h en atmósfera de nitrógeno una disolución de Ejemplo 7 (0,037 g) e Intermedio 88 (0,022 g) en acetonitrilo anhidro (50 mL). Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhidro (2 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,030 mL) y ácido acético (0,004 mL). Después de 18 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 97\3) para dar el *compuesto del título* (0,007 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,17 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,29 (m, 2H), 4,34-4,29 (m, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,33 (m ancho, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,09 (d, 3H).

Ejemplo 93

(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(5-piridin-4-il-pirazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

Se agitó una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) e Intermedio 89 (0,036 g) en acetonitrilo anhidro (1,5 mL) a temperatura ambiente durante 20 h en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhidro (2 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,075 mL) y ácido acético (0,010 mL). Después de 20 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 97\3) para dar el *compuesto del título* (0,011 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,60 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,10 (d, 3H).

Ejemplo 94

(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(2-piridin-4-il-1H-imidazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

Se agitó a 50°C durante 6 h y después a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de nitrógeno una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) e Intermedio 90 (0,025 g) en acetonitrilo anhidro (2 mL). Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhidro (2 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,150 mL) y ácido acético (0,006 mL). Después de 72 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 90\10) para dar el *compuesto del título* (0,014 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,27 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 4,30-4,10 (m, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,09 (d, 3H).

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 95

(*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-quinolin-2-il-1*H*-pirazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

5 Se agitó una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) e Intermedio 91 (0,032 g) en acetonitrilo anhídrico (1 mL) a temperatura ambiente durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhídrico (1 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,037 mL) y ácido acético (0,004 mL). Después de 18 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 98\2 a 94\6) y por CCF preparativa (DCM\MeOH\NH₄OH 90\9\0,5) para dar el *compuesto del título* (0,018 g).

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 5,68 (dd, 1H), 4,31 (m, 3H), 4,26 (d, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,86 (c, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,95+2,80 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,14 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,32 (d, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 0,90 (t, 3H).

Ejemplo 96

(*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-quinolin-4-il-1*H*-pirazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

25 Se agitó una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) e Intermedio 92 (0,034 g) en acetonitrilo anhídrico (1 mL) a temperatura ambiente durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhídrico (1 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,037 mL) y ácido acético (0,004 mL). Después de 18 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 98\2 a 94\6) para dar el *compuesto del título* (0,020 g).

35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,89 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 5,63 (dd, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,30 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,85 (c, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,34 (s, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,19 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,80 (dd, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,38 (d, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,32 (d, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 0,83 (t, 3H).

Ejemplo 97

(*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-quinoxalin-2-il-1*H*-pirazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

45 Se agitó una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) e Intermedio 93 (0,030 g) en acetonitrilo anhídrico (1 mL) a temperatura ambiente durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhídrico (1 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,037 mL) y ácido acético (0,004 mL). Después de 18 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 98\2 a 94\6) y por CCF preparativa (DCM\MeOH\NH₄OH 90\9\0,5) para dar el *compuesto del título* (0,006 g).

55 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,10 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,66 (t, 1H), 5,63 (dd, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,30 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,87 (c, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,00-2,80 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,15 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,32 (d, 3H), 1,30 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 0,90 (t, 3H).

Ejemplo 98

(*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-tien-3-ilpropilamino)-metilen]-eritromicina A

65 Se agitó a 50°C durante 6 h en atmósfera de nitrógeno una disolución de Ejemplo 7 (0,042 g) e Intermedio 94 (0,025 g) en acetonitrilo anhídrico (50 mL). Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhídrico (2 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,035 mL) y ácido acético (0,004 mL). Después de 18 h a temperatura ambiente se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo

ES 2 275 621 T3

en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 98\2) para dar el *compuesto del título* (0,012 g).

5 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,21 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,80-2,60 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,09 (d, 3H).

Ejemplo 99

10 (*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-[5-(3-metil-pirazin-2-il)-pirazol-1-il]-propilamino)-metilen]-eritromicina A

15 Se agitó una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) e Intermedio 95 (0,037 g) en acetonitrilo anhidro (1 mL) a temperatura ambiente durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhidro (2 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,075 mL) y ácido acético (0,009 mL). Después de 20 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 94\6) para dar el *compuesto del título* (0,018 g).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,44 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,40-4,20 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,10 (d, 3H).

Ejemplo 100

25 (*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-[2-(metiltio)-1H-bencimidazol-1-il]-propilamino)-metilen]-eritromicina A

30 Se agitó una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) e Intermedio 96 (0,037 g) en acetonitrilo anhidro (1 mL) a temperatura ambiente durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhidro (2 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,075 mL) y ácido acético (0,009 mL). Después de 20 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH desde 98\2) para dar el *compuesto del título* (0,020 g).

35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,66 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,10 (d, 3H).

Ejemplo 101

40 (*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-[3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]-propilamino)-metilen]-eritromicina A

45 Una disolución de Ejemplo 7 (0,040 g) e Intermedio 97 (0,035 g) en acetonitrilo anhidro (1,5 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 12 min después se calentó a 50°C durante 6 h en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhidro (1,5 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,030 mL) y ácido acético (0,004 mL). Después de 12 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 97\3) para dar el *compuesto del título* (0,017 g).

50 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,73 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,88 (m, 1H).

Ejemplo 102

55 (*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-[6-(metiltio)-7H-purin-7-il]-propilamino)-metilen]-eritromicina A

60 Una disolución de Ejemplo 7 (0,040 g) e Intermedio 98 (0,042 g) en acetonitrilo anhidro (1,5 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 3 min después se calentó a 50°C durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhidro (1,5 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,060 mL) y ácido acético (0,008 mL). Después de 6 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 98\2) para dar el *compuesto del título* (0,005 g).

ES 2 275 621 T3

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,85 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,0-2,2 (m, 2H).

Ejemplo 103

5 (11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(6-metoxi-7H-purin-7-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

Se agitó a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de nitrógeno una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) e Intermedio 99 (0,031 g) en acetonitrilo anhidro (1,5 mL). Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhidro (1,5 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,074 mL) y ácido acético (0,010 mL). Después de 4h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 97\3) para dar el *compuesto del título* (0,015 g).

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,54 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 5,58 (dd, 1H), 4,37 (t, 2H), 4,31 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,13 (s ancho, 1H), 3,86 (c, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,89 (m ancho, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,48 (m ancho, 1H), 2,34 (s, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,12 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,85-1,48 (m, 5H), 1,49 (s, 3H), 1,39 (d, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,32 (d, 3H), 1,25 (d+m, 3H+1H), 1,16 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 0,89 (t, 3H).

Ejemplo 104

20 (11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(6-metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

Una disolución de Ejemplo 7 (0,043 g) e Intermedio 100 (0,025 g) en acetonitrilo anhidro (2 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 30 min después se calentó a 50°C durante 6 h en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhidro (2 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,030 mL) y ácido acético (0,005 mL). Después de 18 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 97\3) para dar el *compuesto del título* (0,007 g).

30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,05 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,47 (dd, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,04 (m, 1H), 2,97-2,92 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,09 (d, 3H).

Ejemplo 105

(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(1*H* pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

40 Se agitó una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) e Intermedio 101 (0,042 g) en acetonitrilo anhidro (1,5 mL) a temperatura ambiente durante 6 h en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhidro (1,5 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,037 mL) y ácido acético (0,005 mL). Después de 8 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH\NH₄OH 95\5\0,5) para dar el *compuesto del título* (0,006 g).

45 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,30 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 5,71 (dd, 1H), 4,44-4,36 (m, 2H), 4,32 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,85 (c, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,22 (dd, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,90-2,78 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,62-2,50 (m, 2H), 2,35 (s, 1H), 2,32 (s, 6H), 2,06 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 3H), 1,58 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,39 (d, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,32 (d, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 0,89 (t, 3H).

Ejemplo 106

60 (11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoin-dol-2-il)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

65 A una disolución de Ejemplo 13 (0,232 g) en DMF anhidro (5 mL) se le añadieron ácido 2-[(1,3-tiazol-2-ilamino)carbonil]benzoico (0,097 g), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinfosfonio (0,186 g) y DIPEA (0,120 mL) y se agitó la mezcla resultante durante una noche a temperatura ambiente. Se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (2 x 5 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM (5 mL) se cargó en un cartucho SCX (5 g, carga de 0,75 mmoles\g,

ES 2 275 621 T3

se lavó previamente con 50 mL de MeOH), se lavó con MeOH (50 mL), entonces se eluyó el producto con NH₃ (disolución 0,25 M en MeOH, 60 mL), seguido de MeOH (10 mL). La evaporación del disolvente dio el *compuesto del título* (0,170 g).

5 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,80 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 5,53 (dd, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 2H), 3,12-2,88 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,86 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,28-1,24 (m, 2x3H+1H), 1,19 (d, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,06 (d, 3H), 0,73 (t, 3H).

10 Ejemplo 107

(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-[3-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]-propilamino)-metilen]-eritromicina A

15 Se agitó una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) e Intermedio 102 (0,042 g) en acetonitrilo anhidro (1 mL) a temperatura ambiente durante 6 h en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhidro (2 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,070 mL) y ácido acético (0,009 mL). Después de 20 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre 20 Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH desde 98\2) para dar el *compuesto del título* (0,016 g).

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,49 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 5,62 (dd, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,85 (c, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,92+2,82 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,28 (s, 6H), 2,08 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,76=1,66 (m, 2H), 1,62-1,50 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,39 (d, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,32 (d, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 0,88 (t, 3H).

Ejemplo 108

30 (11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

35 y

Ejemplo 109

(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

40 Se agitó una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) e Intermedio 103 (0,034 g) en acetonitrilo anhidro (1 mL) a temperatura ambiente durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhidro (2 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,037 mL) y ácido acético (0,004 mL). Después de 18 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre 45 Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por CCF preparativa (DCM\MeOH\NH₄OH 90\9\0,5) para dar el *compuesto del título* 108 (0,008 g) y el *compuesto del título* 109 (0,004 g).

50 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (Ejemplo 108): 9,11 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,09 (d, 3H).

55 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (Ejemplo 109): 8,90 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,15 (s ancho, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,09 (d, 3H).

Ejemplo 110

(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(1H-bencimidazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

60 Se agitó una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) e Intermedio 104 (0,025 g) en acetonitrilo anhidro (1 mL) a temperatura ambiente durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhidro (2 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,037 mL) y ácido acético (0,004 mL). Después de 18 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre 65 Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 94\6) para dar el *compuesto del título* (0,021 g).

ES 2 275 621 T3

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,40-7,20 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,09 (d, 3H).

Ejemplo 111

5 (11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(3H imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

Se agitó una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) e Intermedio 105 (0,034 g) en acetonitrilo anhídrico (1 mL) a temperatura ambiente durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhídrico (2 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,037 mL) y ácido acético (0,004 mL). Después de 18 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 94\6) y por CCF preparativa (eluyendo con: DCM\MeOH\NH₄OH 90\9\0,5) para dar el compuesto del título (0,004 g).

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,39 (dd, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,10 (d, 3H).

Ejemplo 112

20 (11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(quinoxalin-2-ilsulfanil)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

25 Se calentó a 40°C durante 1 h una disolución de Intermedio 106 (0,080 g) en acetonitrilo (3 mL) y una disolución acuosa de HCl 2 N (2 mL). Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, entonces se añadió gota a gota a una disolución de Ejemplo 7 (0,090 g) disuelto en acetonitrilo anhídrico (3 mL) manteniendo el pH de la disolución en el intervalo 6-7 por adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió ácido acético a la mezcla para alcanzar un pH de 5-6 seguido de cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,200 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 5 h a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente se añadió a una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) y se extrajo el producto con DCM (4 x 15 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en MeOH (4 mL) y se agitó durante una noche. Después de evaporar el disolvente se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con DCM\MeOH de 98\2 a 96\4) que proporcionó el compuesto del título (0,050 g).

m/z ([MH]⁺) = 829.

30 ¹H-NMM (CDCl₃) δ: 8,57 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,60 (t, 1H), 5,71 (dd, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,84 (c, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,50-2,90 (m, 4H), 3,20-2,90 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,37 (s, 6H), 2,34 (m, 1H), 2,10-1,85 (m, 3H), 1,80-1,40 (m, 4H), 1,49 (s, 3H), 1,37 (d, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,28 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 0,85 (t, 3H).

Ejemplo 113

45 (11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

50 Se agitó una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) e Intermedio 107 (0,027 g) en acetonitrilo anhídrico (1 mL) a temperatura ambiente durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhídrico (2 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,037 mL) y ácido acético (0,004 mL). Después de 18 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por CCF preparativa (eluyendo con: DCM\MeOH\NH₄OH 90\9\0,5) para dar el compuesto del título (0,012 g).

55 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,79 (d, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,09 (d, 3H).

Ejemplo 114

60 (11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(4-piridin-4-il-1H-imidazol-1-il)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

65 Se agitó a 70°C durante 14 h una disolución de Intermedio 108 (0,060 g) en acetonitrilo (1,5 mL) y una disolución acuosa de HCl 3 M (1,5 mL). Se dejó a la mezcla de reacción alcanzar la temperatura ambiente, entonces se añadió gota a gota a una disolución de Ejemplo 7 (0,030 g) disuelto en acetonitrilo anhídrico (1 mL) manteniendo el pH de la disolución en el intervalo 6-7 por adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se agitó la disolución

ES 2 275 621 T3

a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió ácido acético a la mezcla para alcanzar un pH de 5-6 seguido de cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,150 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 72 h a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente se le añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 mL) y se extrajo la mezcla con DCM (3 x 5 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con DCM\MeOH de 100\0 a 97\3) y por CCF preparativa (eluyendo con: DCM\MeOH 90\10) para dar el *compuesto del título* (0,004 g).

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,57 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 5,63 (dd, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,85 (c, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,16 (dd, 1H), 3,05 (m, 1H), 10 3,03 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,27 (s, 1H), 2,26 (s, 6H), 1,85 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,41 (d, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,24 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,14 (d, 3H), 1,09 (d, 3H), 0,81 (t, 3H).

Ejemplo 115

15 (*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(quinoxalin-2-il)sulfanil)-etilamino]-metilen]-eritromicina A

20 Se agitó durante una noche una disolución de Intermedio 109 (0,067 g) en acetonitrilo (3 mL) y una disolución acuosa de HCl 2 N (2 mL). Entonces se añadió gota a gota la mezcla de reacción a una disolución de Ejemplo 7 (0,090 g) disuelto en acetonitrilo anhidro (3 mL) manteniendo el pH de la disolución en el intervalo 6-7 por adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió ácido acético a la mezcla para alcanzar un pH de 5-6 seguido de cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,200 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 5 h a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente se añadió una 25 disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) y se extrajo la mezcla con DCM (4 x 15 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en MeOH (4 mL) y se agitó durante una noche. Después de evaporar el disolvente se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con DCM\MeOH de 98\2 a 96\4) para dar el *compuesto del título* (0,076 g).

30 m/z ([MH]⁺) = 815.

1 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,55 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,60 (t, 1H), 5,68 (dd, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,83 (c, 1H), 3,62-3,48 (m, 3H), 3,23 (m, 2H), 3,19 (dd, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,29 (s, 6H), 1,91 (m, 1H), 1,80-1,67 (m, 3H), 1,55 (m, 1H), 35 1,49 (s, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,26 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 1,09 (d, 3H), 0,86 (t, 3H).

Ejemplo 116

40 (*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-(tiofen-2-il)-imidazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

45 Se agitó a temperatura ambiente durante 12 h una disolución de Ejemplo 6 (0,040 g) e Intermedio 110 (0,033 g) en acetonitrilo anhidro (1,5 mL). Después de evaporar el disolvente se disolvió el residuo en MeOH anhidro (1,5 mL) y se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,030 mL) y ácido acético (0,004 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 12 h. Se evaporó el disolvente a vacío, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 2 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 100\0, 98\2, 97\3) que proporcionó el *compuesto del título* (0,025 g).

50 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,52 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 5,58 (dd, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,86 (c, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,05-1,85 (m, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,39 (d, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,32 (d, 3H), 1,25 (d+m, 3H+1H), 55 1,16 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 0,88 (t, 3H).

Ejemplo 117

60 (*11S,21S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-(tiofen-2-il)-imidazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

65 Se agitó a temperatura ambiente durante 12 h una disolución de Ejemplo 7 (0,750 g) e Intermedio 110 (0,300 g) en acetonitrilo anhidro (15 mL). Después de evaporar el disolvente se disolvió el residuo en MeOH anhidro (15 mL) y se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,728 mL) y ácido acético (0,084 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente a vacío, se disolvió el producto bruto en DCM (50 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM \MeOH de 95\5 a 90\10) para dar el *compuesto del título* (0,872 g, (21S) isómero puro al 95% por análisis por RMN).

ES 2 275 621 T3

5 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,52 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 5,58 (dd, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,86 (c, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,68 (s, -OCH₃), 2,60 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,30 (s, N(CH₃)₂), 2,05-1,85 (m, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,39 (d, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,32 (d, 3H), 1,25 (d+m, 3H+1H), 1,16 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 0,88 (t, 3H).

Ejemplo 118

10 (11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(6-metil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3 (2H)-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

15 Se agitó a 50°C durante 6 h una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) e Intermedio 111 (0,035 g) en acetonitrilo anhidro (2 mL). Después de enfriar a temperatura ambiente se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en MeOH anhidro (2 mL) y se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,140 mL) y ácido acético (0,010 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente a vacío, se disolvió el residuo en DCM (50 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 95\5) que proporcionó el *compuesto del título* (0,020 g).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,20-6,80 (m, 3H), 5,66 (dd, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,88 (m, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,20-2,85 (m, 5H), 2,71 (s, 3H), 2,70 (s ancho, 6H), 2,59 (m, 1H), 2,41-2,35 (m, 1H+ 3H), 2,00-1,55 (m, 7H), 1,50 (s, 3H), 1,39 (d, 1H+3H), 1,32-1,27 (m, 3*3H), 1,18 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 0,88 (t, 3H).

Ejemplo 119

25 (11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(2-piridin-4-il-1H-imidazol-1-il)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

30 Se agitó a 80°C durante 3 días una disolución de Intermedio 112 (0,060 g) en acetonitrilo (3 mL) y una disolución acuosa de HCl 3 M (3 mL). Se dejó a la mezcla de reacción alcanzar la temperatura ambiente, entonces se añadió gota a gota a una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) disuelto en acetonitrilo anhidro (2 mL) manteniendo el pH de la disolución en el intervalo 6-7 por adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió ácido acético a la mezcla para alcanzar un pH de 5-6 seguido de cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,070 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 mL) y se extrajo el producto con DCM (3 x 5 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se disolvió en MeOH (1 mL) el producto bruto, y se agitó durante una noche. Después de evaporar el disolvente se purificó al compuesto por cromatografía instantánea (eluyendo con DCM\MeOH de 100\0 a 97\3) para dar el *compuesto del título* (0,004 g).

40 m/z ([MH]⁺) = 798.

Ejemplo 120

45 (11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-[3-(5-ciano-3,4-dimetiltien-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-propilamino)-metilen]-eritromicina A

50 Se agitó una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) e Intermedio 113 (0,046 g) en acetonitrilo anhidro (2 mL) a temperatura ambiente durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en MeOH anhidro (2 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,070 mL) y ácido acético (0,009 mL). Después de 18 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 94\6) para dar el *compuesto del título* (0,001 g).

55 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,23 (s, 1H), 5,51 (dd, 1H), 4,38-4,20 (m, 4H), 4,12(s, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,12-3,00 (m, 2H), 2,98-2,84 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,44 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (s, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,12 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,38 (d, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,32 (d, 3H), 1,25(m, 1H), 1,25 (d, 3H), 1,15(d, 3H), 1,09 (d, 3H), 0,88 (t, 3H).

Ejemplo 121

(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(quinolin-3-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

65 Se agitó una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) e Intermedio 114 (0,041 g) en acetonitrilo anhidro (2 mL) a temperatura ambiente durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en MeOH anhidro (2 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,070 mL) y ácido acético (0,009 mL). Después de 18 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en

ES 2 275 621 T3

DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 94\6) para dar el *compuesto del título* (0,009 g).

5 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,79 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 5,74 (dd, 1H),
4,32 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,85 (c, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,02-
2,78 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,34 (s, 1H), 2,32 (s, 6H), 1,94 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,88-
1,66 (m, 3H), 1,62-1,50 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,39 (d, 3H), 1,32 (m, 6H), 1,25 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 1,16 (d, 3H),
1,10 (d, 3H), 0,88 (t, 3H).

Ejemplo 122

(11*S*,21*R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-[4-(3-nitrofenil)-1*H*-imidazol-1-il]-propilamino)-metilen]-eritromicina A

15 Se agitó una disolución de Ejemplo 7 (0,050 g) e Intermedio 115 (0,026 g) en acetonitrilo anhidro (1 mL) a temperatura ambiente durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto bruto en MeOH anhidro (2 mL), entonces se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,037 mL) y ácido acético (0,004 mL). Después de 18 h se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 94\6) para dar el *compuesto del título* (0,007 g).

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,62 (t, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,09 (m, 1H), 4,05 (m,
1H), 3,02 (m, 1H), 3,04-2,92 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,12 (d, 3H).

Ejemplo 123

30 (11*S*,21*R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)pirrolidin-1-il)-metilen]-eritromicina A

35 A una disolución de Ejemplo 7 (0,100 g) en acetonitrilo anhidro se le añadió en porciones a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno Intermedio 117 (0,066 g). Después de agitar durante una noche se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en MeOH (2,5 mL) y se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,022 mL) y ácido acético (0,013 mL). Se agitó la mezcla durante una noche. Se evaporó el disolvente a vacío, se disolvió el residuo in EtOAc (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 2 mL) y salmuera (2 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM \MeOH de 100\0 a 97\3) que proporcionó el *compuesto del título* (0,070 g).

40 m/z ([MH]⁺) = 798.

Ejemplo 124

45 (11*S*,21*R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(5-metoxi-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

50 Se agitó a 60°C durante 8 h una disolución de Intermedio 118 (0,065 g) en acetonitrilo (2,5 mL) y una disolución acuosa de HCl 3 M (2,5 mL). Se dejó a la mezcla de reacción alcanzar la temperatura ambiente, entonces se añadió gota a gota a una disolución de Ejemplo 7 (0,040 g) disuelto en acetonitrilo anhidro (1 mL) manteniendo el pH de la disolución en el intervalo 6-7 por adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se le añadió ácido acético para alcanzar un pH de 5-6 seguido de cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,060 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente se le añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 mL) y se extrajo la mezcla con DCM (3 x 5 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con DCM\MeOH de 100\0 a 95\5) para dar el *compuesto del título* (0,014 g).

55 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,66 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,51 (d, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,03 (m, 1H), 3,05-2,88 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,10 (d, 3H).

Ejemplo 125

(11*S*,21*R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-[3-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]-etilamino)-metilen]-eritromicina A

65 Una disolución de Intermedio 119 (0,015 g) en acetonitrilo (1 mL) y una disolución acuosa de HCl 3 M (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se calentó a 50°C durante 8 h. Se dejó a la mezcla de reacción alcanzar la temperatura ambiente, entonces se añadió gota a gota a una disolución de Ejemplo 7 (0,033 g) disuelto en acetonitrilo anhidro (1 mL) manteniendo el pH de la disolución en el intervalo 6-7 por adición de una disolución acuosa saturada

ES 2 275 621 T3

de NaHCO₃. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió ácido acético para alcanzar un pH de 5-6 seguido de cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,025 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente se le añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 mL) y se extrajo la mezcla con DCM (3 x 5 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en MeOH (1 mL) y se agitó durante una noche. Después de evaporar el disolvente se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con DCM\MeOH de 100\0 a 97\3) y por LC preparativa (A\B de 80\20 a 10\90 en 20 min) para dar el *compuesto del título* (0,014 g).

5 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,80 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,63 (dd, 1H), 4,33 (m, 3H), 4,23 (m, 10 2H), 3,84 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,64-2,50 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,30 (s, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 3H), 1,60-1,40 (m+s, 1H+3H), 1,40-1,20 (m, 4*3H+1H), 1,14 (d, 3H), 1,09 (d, 3H), 0,86 (t, 3H).

Ejemplo 126

15 (11*S*,21*R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(4-fenil-1*H*-imidazol-1-il)-etila-
mino)-metilen]-eritromicina A

20 Se calentó a 70°C durante 24 h una disolución de Intermedio 120 (0,023 g) en acetonitrilo (0,5 mL) y una disolución acuosa de HCl 3 M (0,7 mL). Se dejó a la mezcla de reacción alcanzar la temperatura ambiente, entonces se añadió gota a gota a una disolución de Ejemplo 7 (0,039 g) disuelto en acetonitrilo anhídrico (0,5 mL) manteniendo el pH de la disolución en el intervalo 6-7 por adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 6 h. Se le añadió ácido acético para alcanzar un pH de 5-6 seguido de cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,058 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente orgánico se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 5 mL). Se lavó la capa orgánica con salmuera (3 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con DCM\MeOH de 97\3 a 95\5) que proporcionó el *compuesto del título* (0,026 g).

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,80 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,21 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,14-4,07 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,10 (d, 3H).

Ejemplo 127

30 (11*S*,21*R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(4-tien-2-il-1*H*-imidazol-1-il)-
etilamino)-metilen]-eritromicina A

35 Se calentó a 70°C durante 24 h una disolución de Intermedio 121 (0,088 g) en acetonitrilo (1,5 mL) y una disolución acuosa de HCl 3 M (70 mL). Se dejó a la mezcla de reacción alcanzar la temperatura ambiente, entonces se añadió gota a gota a una disolución de Ejemplo 7 (0,100 g) disuelto en acetonitrilo anhídrico (1 mL) manteniendo el pH de la disolución en el intervalo 6-7 por adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 6 h. Se le añadió ácido acético para alcanzar un pH de 5-6 seguido de cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,150 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente orgánico se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 5 mL). Se lavó la capa orgánica con salmuera (3 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con DCM\MeOH de 97\3 a 95\5). Se disolvió el compuesto obtenido en MeOH (5 mL), se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente, se purificó el residuo por cromatografía instantánea (eluyendo con DCM\MeOH de 100\0 a 95\5) para dar el *compuesto del título* (0,034 g).

40 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,54 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,11-
4,07 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,10 (d, 3H).

Ejemplo 128

45 (11*S*,21*R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(quinolin-2-ilmetilamino)-metilen]-
eritromicina A

50 Se calentó a 110°C durante 3 h una disolución de Ejemplo 6 (0,050 g) y quinolin-2-carbaldehído (0,015 g) en tolueno anhídrico (3 mL). Se dejó a la disolución alcanzar la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en MeOH (5 mL) y se le añadió paladio (al 10% en peso sobre carbón en polvo, 0,020 g) y se agitó la mezcla en una atmósfera de hidrógeno (97,5 kPa (1 atm)) durante 1 h. La filtración a través de un lecho de celita eluyendo con MeOH (10 mL) y la purificación por cromatografía instantánea (eluyendo con DCM\MeOH 90\10) dio el *compuesto del título* (0,009 g).

55 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,74 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,13 (td, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,30 (t, 1H),
5,16 (s ancho, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,93 (s ancho, 1H), 1,29 (d, 3H).

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 129

(*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(quinolin-3-ilmetilamino)-metilen]-eritromicina A

5 Se agitó a 100°C durante 15 h una disolución de Ejemplo 6 (0,050 g) y quinolin-3-carbaldehído (0,016 g) en tolueno anhídrico (3 mL). Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en MeOH (1 mL) y se le añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,060 mL) y ácido acético (0,004 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente se le añadió 10 una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 mL) y se extrajo la mezcla con DCM (3 x 5 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con DCM\MeOH 94\6) para dar el *compuesto del título* (0,007 g).

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,94 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,10 (d, 3H).

Ejemplo 130

(*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(N-[3-(4-piridin-3-il-1H-imidazol-1-il]propilacetamido)-metilen]-eritromicina A

20 A una disolución de Ejemplo 66 (0,010 g) en DCM anhídrico (0,4 mL) se le añadieron en porciones durante 4 días DMAP (0,050 g) y cloruro de acetilo (0,030 mL). Se añadió agua (2 mL) y se extrajo la mezcla con DCM (3 x 5 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía 25 instantánea (eluyendo con DCM\MeOH de 97\3 a 95\5). Se disolvió el compuesto en MeOH (1 mL) y se agitó durante una noche. La evaporación del disolvente dio el *compuesto del título* (0,002 g).

30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,97 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 5,53 (m ancho, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,72 (c, 1H), 3,65 (s ancho, 1H), 3,57-3,52 (m, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,65-2,50 (m, 2H+3H), 2,39-2,22 (m, 2H+6H), 2,00 (s, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 4H), 1,46 (s, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,29-1,23 (m, 7H), 1,26 (s, 3H), 1,10 (d, 3H+3H), 0,95 (t, 3H).

Ejemplo 131

35 (*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(bencil-carbamato)-metilen]-eritromicina A

40 A una disolución de Ejemplo 7 (0,070 g) en DCM anhídrico (2 mL) enfriada a 0°C se le añadieron en atmósfera de nitrógeno TEA (0,090 mL), DMAP (una cantidad catalítica) y cloroformiato de bencilo (0,070 g). Se agitó la mezcla a 0°C durante 3 h. Después de alcanzar la temperatura ambiente se le añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 mL) y se extrajo la mezcla con DCM (2 x 5 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 100\0 a 45 98\2). Se disolvió el compuesto obtenido en MeOH (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La evaporación del disolvente dio el *compuesto del título* (0,002 g).

50 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,40-7,20 (m, 5H), 5,81 (d, 1H), 5,16 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,80 (m ancho, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 1,18 (d, 3H).

Ejemplo 132

(*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((quinolin-2-ilmetilen)-amino)-metilen]-eritromicina A

55 Se calentó a 110°C durante 3 h una disolución de Ejemplo 6 (0,050 g) y quinolin-2-carbaldehído (0,015 g) en tolueno anhídrico (3 mL). Se dejó a la disolución alcanzar la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en MeOH (5 mL) y se agitó durante 16 h. La evaporación del disolvente dio el *compuesto del título* (0,050 g).

60 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,99 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,88 (dd, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,41 (d, 1H), 1,16 (d, 3H).

Ejemplo 133

(1S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-2-fluoro-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(quinoxalin-2-ilsulfanil)-acetamido)-metilen]-eritromicina A

5 A una disolución de ácido (quinoxalin-2-ilsulfanil)-acético (0,056 g) en DMF anhidro (4 mL) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron HATU (0,097 g) y DIPEA (0,053 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 min, entonces se le añadió Ejemplo 11 (0,160 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 h, entonces se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (10 mL). Se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 10 mL), se lavaron las capas orgánicas combinadas con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida. Se disolvió el residuo en MeOH (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de evaporar el disolvente se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (DCM\MeOH 95\5) para dar el *compuesto del título* (0,126 g).

10 15 m/z ([MH]⁺) = 847.

15 20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,63 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,65 (t, 1H), 5,47 (dd, 1H), 4,36 (d, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,34 (s, 6H₂), 2,10 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,73 (m, 4H), 1,60-1,40 (m, 8H), 1,23 (m, 4H), 1,15-1,01 (m, 9H), 0,90 (t, 3H).

Ejemplo 134

20 25 *(1S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-2-fluoro-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(2-hidroxi-4,5-dimetoxifenil)-4-oxo-butíramido)-metilen]-eritromicina A*

30 A una disolución de ácido 4-(2-hidroxi-4,5-dimetoxi fenil)-4-oxo-butírico (0,031 g) en DMF anhidro (2 mL) se le añadieron en atmósfera de nitrógeno HATU (0,047 g) y DIPEA (0,025 mL). Después de agitar durante 30 min se añadió Ejemplo 10 (0,070 g) y se agitó la mezcla durante una noche. Se le añadió una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (3 mL) y se extrajo la mezcla con DCM (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. Se disolvió el residuo en MeOH (3 mL) y se agitó durante una noche. Después de la evaporación del disolvente se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH\NH4OH de 100\0\0 a 85\15\0,2) para dar el *compuesto del título* (0,027 g).

35 40 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 12,46 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,70-2,52 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 1,80 (d, 3H), 1,17 (d, 3H).

Ejemplo 135

45 50 *(1S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-2-fluoro-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-oxo-butíramido)-metilen]-eritromicina A*

A una disolución de ácido 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-oxo-butírico (0,029 g) en DMF anhidro (2 mL) se le añadieron en atmósfera de nitrógeno HATU (0,047 g) y DIPEA (0,025 mL). Después de agitar durante 30 min se añadió Ejemplo 10 (0,070 g) y se agitó la mezcla durante una noche. Se le añadió una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (3 mL) y se extrajo la mezcla con DCM (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. Se disolvió el residuo en MeOH (3 mL) y se agitó durante una noche. Después de la evaporación del disolvente se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH\NH4OH de 100\0\0 a 85\15\0,2) para dar el *compuesto del título* (0,024 g).

55 60 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,64 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,40 (t, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 1,81 (d, 3H), 1,17 (d, 3H).

Ejemplo 136

65 70 *(1S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-fluoro-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-4-oxo-butíramido)-metilen]-eritromicina A*

A una disolución de ácido 4-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-4-oxo-butírico (0,031 g) en DMF anhidro (2 mL) se le añadieron en atmósfera de nitrógeno HATU (0,047 g) y DIPEA (0,025 mL). Después de agitar durante 30 min se añadió Ejemplo 10 (0,070 g) y se agitó la mezcla durante una noche. Se le añadió una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (3 mL) y se extrajo la mezcla con DCM (2 x 3 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. Se disolvió el residuo en MeOH (3 mL) y se agitó durante una noche. Después de la evaporación del disolvente se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH\NH4OH de 100\0\0 a 85\15\0,2) para dar el *compuesto del título* (0,030 g).

75 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,49 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 4,40 (t, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,31 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,18 (d, 3H).

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 137

(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-2-fluoro-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Se calentó a 80°C durante 24 h una disolución de Intermedio 51 (0,070 g) en acetonitrilo (2,5 mL) y una disolución acuosa de HCl 3 M (2,5 mL). Se dejó a la mezcla de reacción alcanzar la temperatura ambiente, entonces se añadió gota a gota a una disolución de Ejemplo 10 (0,070 g) disuelto en acetonitrilo anhídrico (2 mL) manteniendo el pH de la disolución en el intervalo 6-7 por adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió ácido acético para alcanzar un pH de 5-6 seguido de cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,150 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Despues de evaporar el disolvente se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 mL) y se extrajo la mezcla con DCM (2 x 5 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con DCM\MeOH\NH₄OH de 100\0\0 a 80\20\0,2) para dar el compuesto del título (0,006 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,05 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 4,20-4,10 (m, 2H), 4,07 (s ancho, 1H), 3,40-3,25 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,81 (d, 3H), 1,08 (d, 3H).

Ejemplo 138

(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-2-fluoro-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A

Se agitó a temperatura ambiente durante 6 h una disolución de Ejemplo 10 (0,070 g) e Intermedio 52 (0,035 g) en acetonitrilo anhídrico (3,5 mL). Despues de evaporar el disolvente se disolvió el residuo en MeOH anhídrico (3 mL) y se añadieron cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,051 mL) y ácido acético (0,008 mL). Se agitó la mezcla durante una noche. Se evaporó el disolvente a vacío, se disolvió el residuo en DCM (10 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con DCM\MeOH\NH₄OH de 100\0\0 a 80\20\0,2) para dar el compuesto del título (0,012 g).

m/z ([MH]⁺) = 830.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,99 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 5,45 (dd, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,83 (d, 3H), 1,57 (d, 3H), 1,7 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,09 (d, 3H), 0,92 (t, 3H).

Ejemplo 139

(11S,21R,S)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-metil-6-nitrofenil)-ureido)-2-etilamino)-metilen]-eritromicina A

A una disolución de Ejemplo 13 (0,039 g) en DCM anhídrico (2 mL) enfriada a -10°C se le añadió una disolución de 6-metil-2-nitroisocianato (0,010 g) en DCM anhídrico (2 mL) y se agitó la mezcla a -10°C durante 2 h. La mezcla de reacción se detuvo con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 mL), se extrajo la fase acuosa con DCM (2 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH de 97\3 a 95\5) para dar el compuesto del título (0,010 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,97 (s ancho, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,23 (s ancho, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,26-3,19 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,32 (s, 1H), 1,12 (d, 3H).

Ejemplo 142

(11S,21R,S)-2'-O-Acetyl-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-alil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(bencidrilidenamino)-metilen]-eritromicina A

A una disolución de Intermedio 42 (0,528 g) y EDC (0,35 g) en DCM anhídrico (40 mL) enfriada a 0°C, se le añadió DMSO (0,4 mL). Tras 10 minutos a 0°C, se añadió lentamente una solución de trifluoroacetato de piridinio (0,36 g) en DCM (2 mL). Se retiró el baño de hielo cuando habían transcurrido 10 minutos. Se realizaron dos adiciones más de EDC (0,35 g cada vez), DMSO (0,4 mL cada vez) y trifluoroacetato de piridinio (0,36 g cada vez). Se detuvo la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Se secó sobre Na₂SO₄ la fase orgánica y se concentró en vacío para proporcionar el compuesto del título (0,520 g).

CCF: DCM\MeOH\NH₃ 20\2\0,2 (Rf= 0,39).

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 143

(*11S,21R,S*)-2'-O-acetyl-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-alil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h una disolución de Ejemplo 142 (0,52 g) en acetonitrilo (66 mL) y una disolución acuosa de HCl 1,2 N (154 mL). Después de neutralizar la mezcla con Na₂CO₃ sólido y evaporar el disolvente a vacío, se extrajo la mezcla con DCM (3 x 50 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,47 g).

¹⁰ ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 5,88 (dd, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,91 (c, 1H), 3,75 (c, dd), 3,61 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,46 (s ancho, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,18 (m, 6H), 1,60-1,40 (m, 5H), 1,40-1,20 (m, 13H), 1,15 (d, 3H), 1,08 (d, 3H), 0,88 (t, 3H).

Ejemplo 144

(*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-alil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Se agitó a temperatura ambiente durante una noche una disolución de Ejemplo 143 (0,002 g) en MeOH (0,3 mL). La evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,002 g).

²⁰ ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 5,82 (dd, 1H), 5,73 (m, 1H), 5,14 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,93 (c, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,28 (s, 6H), 1,95 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,80-0,80 (varios m, 27H).

²⁵ m/z ([MH]⁺) = 653.

Ejemplo 145

(*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(quinolin-2-ilsulfanil)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

A una disolución de quinolin-2-tiol (0,008 g) en DMF anhidro (0,500 mL) se le añadió hidruro de sodio (1,2 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min, entonces se le añadió Intermedio 24 (0,025 g) y se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (3 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 98\2) para dar un compuesto que se disolvió en MeOH (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La evaporación del disolvente a presión reducida proporcionó el *compuesto del título* (0,010 g).

Análisis por LC\MS (fase móvil: A\B de 90\10 a 10\90 en 10 min, 10\90 durante 2 min, intervalo de masas 150-1300 uma): tiempo de retención: 8,7 min, m/z ([MH]⁺) = 815.

Ejemplo 146

(*11S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(benzotiazol-2-ilsulfanil)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

A una disolución de benzotiazol-2-tiol (0,009 g) en DMF anhidro (0,500 mL) se le añadió hidruro de sodio (1,2 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min, entonces se le añadió Intermedio 24 (0,025 g) y se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (3 mL), se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea (eluyendo con: DCM\MeOH 98\2) para dar un compuesto que se disolvió en MeOH (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La evaporación del disolvente a presión reducida dio el *compuesto del título* (0,012 g).

Análisis por LC\MS (fase móvil: A\B de 90\10 a 10\90 en 10 min, 10\90 durante 2 min, intervalo de masas 150-1300 uma): tiempo de retención: 8,5 min, m/z ([MH]⁺) = 821.

Ejemplo 147

3-Piridin-3-il-acrilamida de la (*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Se le añadieron al ácido 3-piridin-3-il-acrílico (1,3 mg) una disolución de HATU (0,003 g) en DMF anhidro (0,050 mL) y DIPEA (0,002 mL) en DMF anhidro (0,050 mL), seguidos de una disolución de Ejemplo 6 (0,005 g) en DMF anhidro (0,050 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h, entonces se diluyó con

ES 2 275 621 T3

DCM (0,350 mL), se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (0,300 mL), entonces se pasó a través de una jeringa de separación de fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (0,250 mL) y los extractos orgánicos recogidos se evaporaron a vacío. Se disolvió el producto bruto en DCM (0,700 mL), se cargó en un cartucho SCX (250 mg, carga de 0,28 mmoles/g, se lavó previamente con 4 mL de MeOH), se lavó con MeOH (3,5 mL), entonces se eluyó el producto con NH₃ (disolución 0,25 M en MeOH, 1 mL), seguido de MeOH (0,7 mL). Se dejaron en la disolución de NH₃/MeOH las fracciones recogidas durante una noche. Despues de evaporar el disolvente se obtuvo el *compuesto del título* (0,002 g). Análisis por LC/MS (fase móvil: AB de 90/10 a 10/90 en 10 min, 10/90 durante 5 min; intervalo de masas 150-1200 um): tiempo de retención: 5 min, m/z ([MH]⁺) = 758.

10 Ejemplos 148-312

Ejemplo 148

15 *3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-acrilamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 149

20 *(4-Metil-2-oxo-2H-cromen-7-iloxi)acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 150

25 *[(Furan-2-carbonil)-amino]-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

30 Ejemplo 151

3-(tiofen-2-ilsulfanil)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

35 Ejemplo 152

(Benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-fenil-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

40 Ejemplo 153

45 *{[3-(2-Cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-amino}-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 154

50 *2-acetilamino-3-(6-metil-1H-indol-3-il)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 155

55 *2-Acetilamino-3-(5-metil-1H-indol-3-il)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

60 Ejemplo 156

(E)-3-(2,3-dimetoxi-pirimidin-5-il)-acrilamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 157

5 *[5-(2-Metoxi-fenil)-4-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil]-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 158

10 *2-(4-Metil-[1,2,3]tiadiazol-5-ilsulfanil)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 159

15 *(7-Metil-tien-[3,2-d]pirimidin-4-ilsulfanil)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 160

20 *[5-(2-Cloro-fenil)-pirimidin-4-ilsulfanil]-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

25 Ejemplo 161

(4-Metil-5-quinolin-6-il-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

30 Ejemplo 162

[(5-Bromo-furan-2-carbonil)-amino]-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

35 Ejemplo 163

40 *[(Tiofen-2-carbonil)-amino]-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 164

45 *(4-Hidroxi-2-metil-piridin-3-iloxi)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 165

50 *3-(1H-Indol-3-il)-acrilamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

55 Ejemplo 166

4-Oxo-4-tiofen-2-il-butiramida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

60 Ejemplo 167

4-(4,5-Dimetoxi-2-nitro-fenil)-4-oxo-butiramida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 168

4-(2-Metoxi-fenil)-4-oxo-butiramida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

5

Ejemplo 169

4-Oxo-4-piridin-3-il-butiramida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

10

Ejemplo 170

4-(4-Metilsulfanil-fenil)-4-oxo-butiramida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 171

20

3-(1H-Imidazol-4-il)-acrilamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 172

4-Tien-2-il-butiramida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

25

Ejemplo 173

3-(1H-Indol-3-il)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

30

Ejemplo 174

(Piridin-4-ilsulfanil)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

35

Ejemplo 175

(Pirimidin-2-ilsulfanil)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

40

Ejemplo 176

[(Piridin-3-carbonil)-amino]-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 177

(Z)-3-piridin-4-il-acrilamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

50

Ejemplo 178

(E)-3-piridin-4-il-acrilamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

55

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 179

5 *[2-(6-Metil-piridin-2-il)-1-fenil-etilsulfanil]-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 180

10 *[(4-Oxo-4H-cromen-2-carbonil)-amino]-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 181

15 *3-(1,4-Dioxo-3,4-dihidroftalazin-2(1H)-il)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 182

20 *(4-Metil-[1,2,3]tiadizol-5-ilsulfanil)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

25 Ejemplo 183

(Benzotiazol-2-ilsulfanil)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

30 Ejemplo 184

3-(1H-Imidazol-4-il)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

35 Ejemplo 185

3-Piridin-3-il-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 186

40 *[(4-Metoxi-quinolin-2-carbonil)-amino]-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 187

45 *(3-Fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

55 Ejemplo 188

[4-(6-Oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-fenoxy]-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

60 Ejemplo 189

3-(5-Metil-1H-indol-3-il)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 190

5 *4-(2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-butiramida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 191

10 *3-(1,3,8-Trimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropteridin-6-il)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 192

15 *3-(4-Oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 193

20 *[4-(1,3-Dimetil-6-oxo-2-tioxo-2,3,6,9-tetrahidro-1H-purin-8-il)-fenoxi]-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

25 Ejemplo 194

2-Benzoilamino-3-(1H-indol-3-il)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

30 Ejemplo 195

3-Fenil-4-(piridin-2-ilcarbamoil)-butiramida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

35 Ejemplo 196

40 *3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-benzoilamino-acrilamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 197

45 *3-(3-Fenil-ureido)-3-tiofen-3-il-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 198

50 *3-(Furan-2-il)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

55 Ejemplo 199

2-Hidroxi-3-(1H-indol-3-il)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

60 Ejemplo 200

3-(5-Fenil-1H-pirrol-2-il)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 201

4-Oxo-4-tiofen-2-il-butiramida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

5

Ejemplo 202

(4-Metil-pirimidin-2-ilsulfanil)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 203

15 4-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-fenil]-butiramida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 204

20 4-(2-Metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)-butiramida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

25 Ejemplo 205

3-[3-(4-Metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

30 Ejemplo 206

(4,6-Dimetil-pirimidin-2-ilsulfanil)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

35 Ejemplo 207

3-(2-Oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 208

45 4-(1,3-Dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-il)-butiramida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 209

50 2-Formilamino-2-(1H-indol-3-il)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

55 Ejemplo 210

4-Metil-2-[(2-metilsulfanil-piridin-3-carbonil)-amino]-pentanamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

60 Ejemplo 211

(3,5,6-Tricloro-piridin-2-iloxi)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 212

5 (5-Fenil-pirimidin-2-ilsulfanil)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 213

10 3-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-ciano-acrilamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 214

15 3-[3-(4-Nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 215

20 3-(1,3-Benzotiazol-2-il)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

25 Ejemplo 216

3-(3-Piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

30 Ejemplo 217

35 4-(3-Piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)-butiramida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 218

40 4-(3-Piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)-butiramida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 219

45 3-[3-(4-Clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-pronionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 220

50 4-[3-(4-Clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-butiramida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

55 Ejemplo 221

4-(1,3-Benzodioxol-5-il)-butiramida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

60 Ejemplo 222

65 4-[3-(5-Oxo-2,3-dihidro-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-butiramida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 223

5 *4-[3-(3-Nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-butiramida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 224

10 *3-Pirimidin-2-il-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicar-
bonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 225

15 *4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-butiramida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-
oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 226

20 *3-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-me-
til-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

25 Ejemplo 227

*4-(1H-Indol-3-il)-butiramida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicar-
bonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

30 Ejemplo 228

*(5-Trifluorometil-piridin-2-ilsulfanil)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-
oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

35 Ejemplo 229

*(Quinolin-8-iloxi)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicar-
bonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 230

45 *3-(Quinoxalin-2-ilsulfanil)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,
11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 231

50 *(2-Piridin-2-il-6-trifluorometil-pirimidin-4-ilsulfanil)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-
6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

55 Ejemplo 232

*3-(3-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-acrilamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-
oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

60 Ejemplo 233

*3-Piridin-2-il-acrilamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-
(amino)-metilen]-eritromicina A*

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 234

5 *(2,2-Dimetil-4-oxo-croman-7-iloxi)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-4-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 235

10 *[3-(5-Oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetilsulfanil]-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 236

15 *(5,6,7,8-Tetrahidro-quinazolin-4-ilsulfanil)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 237

20 *Benzo[1,3]dioxol-5-il-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

25 Ejemplo 238

[5-(5-Nitro-furan-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilsulfanil]-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

30 Ejemplo 239

(Piridin-2-ilsulfanil)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

35 Ejemplo 240

40 *[(2-Fenoxy-piridin-3-carbonil)-amino]-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 241

45 *3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-ciano-acrilamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 242

50 *(Bencenosulfonil-piridin-2-il-amino)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

55 Ejemplo 243

(3-Cloro-4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-iloxi)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

60 Ejemplo 244

(5-Bromo-4-hidroxi-2-metil-piridin-3-iloxi)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 245

(4-Metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

5

Ejemplo 246

(2,2,5-Trimetil-4-oxo-croman-7-iloxi)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 247

15 3-(1-Terc-butil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-acrilamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 248

20 (1H-Indol-3-il-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

25 Ejemplo 249

Tien-3-il-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

30 Ejemplo 250

(2-Fenil-1,3-tiazol-4-il)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-Oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

35 Ejemplo 251

(1H-Indol-3-il-oxo-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 252

45 Tien-2-il-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 253

50 1H-Imidazol-4-il-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

55 Ejemplo 254

1,3-Benzodioxol-5-il-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

60 Ejemplo 255

(2-Pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 256

5 *(5-Bromo-1H-indol-3-il)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 257

10 *1-Benzotien-3-il-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 258

15 *Piridin-2-il-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 259

20 *(1-Metil-1H-indol-3-il)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

25 Ejemplo 260

(5-Fluoro-1H-indol-3-il)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

30 Ejemplo 261

(5-Metoxi-1H-indol-3-il)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

35 Ejemplo 262

40 *(4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 263

45 *(5-Metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

50 Ejemplo 264

(1,5-Dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

55 Ejemplo 265

(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

60 Ejemplo 266

(2-Metil-1H-indol-3-il)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 267

5 *(5-Metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 268

10 *(6-Hidroxi-piridazin-3-il)-(4-metoxi-fenil)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 269

15 *(5-Metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 270

20 *(5-Metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

25 Ejemplo 271

Pirimidin-3-il-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

30 Ejemplo 272

(5-Hidroxi-1H-indol-3-il)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

35 Ejemplo 273

1-Benzotien-4-il-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 274

45 *2-Furil-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 275

50 *(2,3-Dimetil-1H-indol-5-il)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

55 Ejemplo 276

4-(1,3-Benzotiazol-2-il)-butiramida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

60 Ejemplo 277

3-(2-Metil-1H-indol-3-il)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 278

5 *4-[3-(5-Nitrotien-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-butiramida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 279

10 *3-(1-Metil-1H-bencimidazol-2-il)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 280

15 *3-(4,6-Dimetoxipirimidin-2-il)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 281

20 *(6,7-Dimetoxi-isoquinolin-4-il)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

25 Ejemplo 282

[3-(2-Clorofenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

30 Ejemplo 283

[4-(4-Oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)fenil]-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

35 Ejemplo 284

40 *[2-(2,4-Difluorofenil)-1,3-tiazol-4-il]-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 285

45 *{2-{{(5-Metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio}acetil}amino}-1,3-tiazol-4-il]-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 286

50 *(2-{{(Piridin-2-iltio)acetil}amino}-1,3-tiazol-4-il)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A*

55 Ejemplo 287

(2-{{(Feniltio)acetil}amino}-1,3-tiazol-4-il)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

60 Ejemplo 288

{2-[(4-Bromobenzoil)amino]-1,3-tiazol-4-il}acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 289

5 {2-[*(3-Clorobenzoil)amino*]-1,3-tiazol-4-il}-acetamida de la (*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 290

10 {2-[*(2-Clorobenzoil)amino*]-1,3-tiazol-4-il}-acetamida de la (*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 291

15 [*1-(6-Cloropiridazin-3-il)-1H-indol-3-il*]-acetamida de la (*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 292

20 {2-[*(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il*]-acetamida de la (*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

25 Ejemplo 293

{4-[*(4-Bromofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il*]-acetamida de la (*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

30 Ejemplo 294

{2-[*Oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il*]-acetamida de la (*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

35 Ejemplo 295

{2-[*(4-Metoxifenil)-1,3-tiazol-4-il*]-acetamida de la (*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 296

45 {3-Furil-acetamida de la (*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 297

50 {4-Metil-2-tioxo-1,3-tiazol-3(2H)-il}-acetamida de la (*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

55 Ejemplo 298

{2-[*(Benzoilamino)-1,3-tiazol-4-il*]-acetamida de la (*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

60 Ejemplo 299

{4-[*(3,5-Dimetil-1H-pirazol-1-il)fenil*]-acetamida de la (*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 300

5 [4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil]-acetamida de la (11*S*,21*R*,*S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-*O*-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 301

10 1-Benzofuran-4-il-acetamida de la (11*S*,21*R*,*S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-*O*-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 302

15 2-Acetilamino-3-(1*H*-indol-3-il)-propionamida de la (11*S*,21*R*,*S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-*O*-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

20 Ejemplo 303

3-(1,3-Benzodioxol-5-il)-propionamida de la (11*S*,21*R*,*S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-*O*-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

25 Ejemplo 304

3-(1*H*-bencimidazol-2-il)-pronionamida de la (11*S*,21*R*,*S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-*O*-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

30 Ejemplo 305

35 3-(6-Etilsulfanil-piridin-3-il)-acrilamida de la (11*S*,21*R*,*S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-*O*-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 306

40 [4-Oxo-2-(1*H*-tetrazol-5-il)-4*H*-cromen-7-iloxi]-acetamida de la (11*S*,21*R*,*S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-*O*-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 307

45 3-(1-Oxidoquinolin-2(1*H*)-il)-propionamida de la (11*S*,21*R*,*S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-*O*-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

50 Ejemplo 308

2-Benzoilamino-3-(1*H*-imidazol-4-il)-propionamida de la (11*S*,21*R*,*S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-*O*-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

55 Ejemplo 309

3-Tien-2-il-propionamida de la (11*S*,21*R*,*S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-*O*-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 310

60 (3-Metil-6-trifluorometil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ilsulfanil)-acetamida de la (11*S*,21*R*,*S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-*O*-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 311

[(2-p-Tolisulfanil-piridin-3-carbonil)-amino]-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

5

Ejemplo 312

3-[3-(3-Nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Los Ejemplos 148-312 se obtuvieron partiendo del Ejemplo 6 (5 mg) siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 147.

15 En la Tabla 1 se informa del nombre y cantidad del producto de partida (es decir, ácido carboxílico) y del análisis por LC/MS (tiempo de retención y m/z) de los Ejemplos 148-312.

TABLA 1

Ejemplo n°	Ácido carboxílico	Cantidad (mg)	Tiempo de retención (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
148	Ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-acrílico	1,7	6,1 6,8	801
149	Ácido (4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-iloxi)-acético	2,1	6,7	843
150	Ácido [(furan-2-carbonil)-amino]-acético	1,5	4,9	778
151	Ácido 3-(tiofen-2-ilsulfanil)-propiónico	1,7	6,5 7,3	797
152	Ácido (benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-fenil-acético	2,4	7,0 7,4	880
153	Ácido {[3-(2-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-amino}-acético	2,7	6,3	903
154	Ácido 2-acetilamino-3-(6-metil-1H-indol-3-il)-propiónico	2,3	5,9	869
155	Ácido 2-acetilamino-3-(5-metil-1H-indol-3-il)-propiónico	2,3	5,8	869
156	Ácido (E)-3-(2,3-dimetoxi-pirimidin-5-il)-acrílico	1,9	6,7 7,4	819
157	Ácido [5-(2-metoxi-fenil)-4-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil]-acético	3,0	7,6	950
158	Ácido 2-(4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-ilsulfanil)-propiónico	1,8	7,3 8,0	813
159	Ácido (7-metil-tien-[3,2-d]pirimidin-4-ilsulfanil)-acético	2,2	7,5 8,1	849
160	Ácido [5-(2-cloro-fenil)-pirimidin-4-ilsulfanil]-acético	2,5	7,9 8,4	889
161	Ácido (4-metil-5-quinolin-6-il-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-acético	2,6	6,3	909
162	Ácido [(5-bromo-furan-2-carbonil)-aminol-	2,2	6,6	856

Ejemplo nº	Ácido carboxílico	Cantidad (mg)	Tiempo de retención (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
	acético			
163	Ácido [(tiofen-2-carbonil)-amino]-acético	1,6	6,3	794
164	Ácido (4-hidroxi-2-metil-piridin-3-iloxi)-acético	1,6	5,2	792
165	Ácido 3-(1H-Indol-3-il)-acrílico	1,7	7,3 8,1	796
166	Ácido 4-oxo-4-tiofen-2-il-butírico	1,7	6,6 6,6	793
167	Ácido 4-(4,5-dimetoxi-2-nitro-fenil)-4-oxo-butírico	2,5	6,3	892
168	Ácido 4-(2-metoxi-fenil)-4-oxo-butírico	1,9	6,3	817
169	Ácido 4-oxo-4-piridin-3-il-butírico	1,6	5,0 5,4	788
170	Ácido 4-(4-metilsulfanil-fenil)-4-oxo-butírico	2,0	6,6	833
171	Ácido 3-(1H-imidazol-4-il)-acrílico	1,1	4,54 4,87	747
172	Ácido 4-tien-2-il-butírico	1,4	6,47 7,17	779
173	Ácido 3-(1H-Indol-3-il)-propiónico	1,6	6,17 6,66	798
174	Ácido (piridin-4-ilsulfanil)-acético	1,4	5,02 5,50	778
175	Ácido (pirimidin-2-ilsulfanil)-acético	1,4	5,59	779
176	Ácido [(piridin-3-carbonil)-amino]-acético	1,5	4,51	789
177	Ácido (Z)-3-piridin-4-il-acrílico	1,2	5,05 5,64	758
178	Ácido (E)-3-piridin-4-il-acrílico	1,2	5,02 5,62	758
179	Ácido [2-(6-metil-piridin-2-il)-1-fenil-ethylsulfanil]-acético	2,4	6,95 7,45	896
180	Ácido [(4-oxo-4H-cromen-2-carbonil)-amino]-acético	2,0	5,32	856
181	Ácido 3-(1,4-dioxo-3,4-dihidroftalazin-2(1H)-il)-propiónico	1,9	4,54	843
182	Ácido (4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-ilsulfanil)-acético	1,6	5,88 6,39	799

Ejemplo nº	Ácido carboxílico	Cantidad (mg)	Tiempo de retención (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
183	Ácido (benzotiazol-2-ilsulfanil)-acético	1,8	6,81 7,17	834
184	Ácido 3-(1H-imidazol-4-il)-propiónico	1,2	4,39 4,59	749
185	Ácido 3-piridin-3-il-propiónico	1,2	4,96 5,42	760
186	Ácido [(4-metoxi-quinolin-2-carbonil)-amino]-acético	2,1	6,4	869
187	Ácido (3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-acético	1,8	6,27	827
188	Ácido [4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-fenoxi]-acético	2,0	5,32	857
189	Ácido 3-(5-metil-1H-indol-3-il)-propiónico	1,7	6,51 7,00	812
190	Ácido 4-(2,3-(dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-butírico	1,9	5,38 5,80	842
191	Ácido 3-(1,3,8-trimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidroppteridin-6-il)-propiónico	2,4	4,60 4,92	903
192	Ácido 3-(4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-propiónico	1,7	4,47	816
193	Ácido [4-(1,3-dimetil-6-oxo-2-tioxo-2,3,6,9-tetrahidro-1H-purin-8-il)-fenoxi]-acético	2,8	6,56 6,88	955
194	Ácido 2-benzoylamino-3-(1H-indol-3-il)-propiónico	2,5	6,5	917
195	Ácido 3-fenil-4-(piridin-2-ilcarbamoil)-butírico	2,3	6,31 6,62	893
196	Ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-benzoylamino-acrílico	2,6	6,53	920
197	Ácido 3-(3-fenil-ureido)-3-tiofen-3-il-propiónico	2,4	6,64	899
198	Ácido 3-(furan-2-il)-propiónico	1,2	5,91 6,45	749
199	Ácido 2-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)-propiónico	1,7	5,96	814
200	Ácido 3-(5-fenil-1H-pirrol-2-il)-propiónico	1,8	7,13 7,48	824

Ejemplo nº	Ácido carboxílico	Cantidad (mg)	Tiempo de retención (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
201	Ácido 4-oxo-4-tiofen-2-il-butírico	1,5	5,86 6,42	793
202	Ácido (4-metil-pirimidin-2-ilsulfanil)-acético	1,5	5,53 5,85	793
203	Ácido 4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-fenil]-butírico	2,6	6,64 7,16	918
204	Ácido 4-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)-butírico	2,0	5,76	854
205	Ácido 3-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-propiónico	2,0	6,51 7,10	857
206	Ácido (4,6-dimetil-pirimidin-2-ilsulfanil)-acético	1,6	5,74 6,10	807
207	Ácido 3-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-propiónico	1,7	5,95 6,36	816
208	Ácido 4-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-il)-butírico	2,2	4,60 4,92	875
209	Ácido 2-formilamino-2-(1H-indol-3-il)-propiónico	1,9	5,6	841
210	Ácido 4-metil-2-[(2-metilsulfanil-piridin-3-carbonil)-amino]-pentanoico	2,3	6,60 6,92	891
211	Ácido (3,5,6-tricloro-piridin-2-iloxi)-acético	2,1	7,41 7,81	864
212	Ácido (5-fenil-pirimidin-2-ilsulfanil)-acético	2,0	6,76 7,07	855
213	Ácido 3-(6-bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-ciano-acrílico	2,4	7,19 7,84	904
214	Ácido 3-[3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-propiónico	2,2	6,75 7,29	872
215	Ácido 3-(1,3-benzotiazol-2-il)-propiónico	1,7	6,09 6,56	816
216	Ácido 3-(3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)-propiónico	1,80	6,27	828
217	Ácido 4-(3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)-butírico	19	6,57 7,23	842
218	Ácido 4-(3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)-butírico	1,9	6,45 7,05	842
219	Ácido 3-[3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-propiónico	2,1	8,55 9,15	861

Ejemplo nº	Ácido carboxílico	Cantidad (mg)	Tiempo de retención (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
220	Ácido 4-[3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-butírico	2,2	8,68 9,34	875
221	Ácido 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-butírico	1,7	7,71 8,43	817
222	Ácido 4-[3-(5-oxo-2,3-dihidro-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-butírico	2,5	5,97 6,51	917
223	Ácido 4-[3-(3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-butírico	2,3	8,07 8,73	886
224	Ácido 3-pirimidin-2-il-propiónico	1,3	5,55	761
225	Ácido 4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-butírico	1,8	7,59 8,31	831
226	Ácido 3-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-propiónico	2,1	8,13 8,78	862
227	Ácido 4-(1H-Indol-3-il)-butírico	1,7	7,77 8,43	812
228	Ácido (5-trifluorometil-piridin-2-ilsulfanil)-acético	1,9	8,06 8,43	846
229	Ácido (quinolin-8-iloxi)-acético	2,0	6,93	812
230	Ácido 3-(quinoxalin-2-ilsulfanil)-propiónico	1,9	7,82	843
231	Ácido (2-piridin-2-il-6-trifluorometil-pirimidin-4-ilsulfanil)-acético	2,6	7,95 8,25	924
232	Ácido 3-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-acrílico	2,1	8,31 9,27	860
233	Ácido 3-piridin-2-il-acrílico	1,2	6,27 7,05	758
234	Ácido (2,2-dimetil-4-oxo-croman-7-iloxi)-acético	2,1	7,48 7,90	859
235	Ácido [3-(5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetilsulfanil]-acético	2,7	6,27 6,74	935
236	Ácido (5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-4-ilsulfanil)-acético	1,8	7,23 7,71	833
237	Ácido benzo[1,3]dioxol-5-il-propiónico	1,6	7,65 8,37	799
238	Ácido [5-(5-nitro-furan-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilsulfanil]-acético	2,2	7,34 7,70	880
239	Ácido (piridin-2-ilsulfanil)-acético	1,4	7,05	778

Ejemplo nº	Ácido carboxílico	Cantidad (mg)	Tiempo de retención (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
240	Ácido [(2-fenoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-acético	2,2	7,11	881
241	Ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-ciano-acrílico	1,8	7,82	826
242	Ácido (bencenosulfonil-piridin-2-il-amino)-acético	2,4	7,05	901
243	Ácido (3-cloro-4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-iloxy)-acético	2,2	7,95 8,36	877
244	Ácido (5-bromo-4-hidroxi-2-metil-piridin-3-iloxy)-acético	2,2	5,67	870
245	Ácido (4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-acético	1,4	5,37 5,61	782
246	Ácido (2,2,5-trimetil-4-oxo-croman-7-iloxy)-acético	2,2	7,95	873
247	Ácido 3-(1-terc-butil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-acrílico	1,8	7,36 8,20	831
248	Ácido (1H-indol-3-il)-acético	1,4	7,17	784
249	Ácido tien-3-il-acético	1,2	5,7 6,4	751
250	Ácido (2-fenil-1,3-tiazol-4-il)-acético	1,8	6,8 7,2	828
251	Ácido (1H-indol-3-il)-oxo-acético	1,6	6,5	798
252	Ácido tien-2-il-acético	1,2	6,0 6,7	751
253	Ácido 1H-imidazol-4-il-acético	1,3	4,3	735
254	Ácido 1,3-benzodioxol-5-il-acético	1,5	5,9	789
255	Ácido (2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)-acético	1,8	5,5	830
256	Ácido (5-bromo-1H-indol-3-il)-acético	2,1	6,5 7,0	862
257	Ácido 1-benzotien-3-il-acético	1,6	6,8	801
258	Ácido piridin-2-il-acético	1,4	5,1	746
259	Ácido (1-metil-1H-indol-3-il)-acético	1,6	6,6	798
260	Ácido (5-fluoro-1H-indol-3-il)-acético	1,6	6,1 6,5	802
261	Ácido (5-metoxi-1H-indol-3-il)-acético	1,7	5,8	814
262	Ácido (4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)-acético	1,7	5	813

Ejemplo nº	Ácido carboxílico	Cantidad (mg)	Tiempo de retención (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
263	Ácido (5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-acético	1,5	4,6	793
264	Ácido (1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-acético	2,0	5,4	855
265	Ácido (5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-acético	1,8	6	828
266	Ácido (2-metil-1H-indol-3-il)-acético	1,6	6,2 6,6	798
267	Ácido (5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-acético	1,8	6,7	826
268	Ácido (6-hidroxi-piridazin-3-il)-(4-metoxifenil)-acético	2,1	5,5	869
269	Ácido (5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-acético	1,8	6,0 6,3	825
270	Ácido (5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)-acético	1,9	7,1	842
271	Ácido piridin-3-il-acético	1,2	4,8	746
272	Ácido (5-hidroxi-1H-indol-3-il)-acético	1,6	5	800
273	Ácido 1-benzotien-4-il-acético	1,6	6,7	801
274	Ácido 2-furil-acético	1,1	5,7	732
275	Ácido (2,3-dimetil-1H-indol-5-il)-acético	1,7	6,4 7,0	812
276	Ácido 4-(1,3-benzotiazol-2-il)-butírico	1,8	6,4 7,0	830
277	Ácido 3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propiónico	1,7	6,5 7,0	812
278	Ácido 4-[3-(5-nitrotien-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-butírico	2,3	6,8 7,4	892
279	Ácido 3-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-propiónico	1,7	5,7	813
280	Ácido 3-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-propiónico	1,7	5,9	821
281	Ácido (6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il)-acético	2,0	5,4	856
282	Ácido [3-(2-clorofenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-acético	2,1	6,8 7,3	860
283	Ácido [4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)fenil]-acético	2,3	6,4 6,9	890

Ejemplo nº	Ácido carboxílico	Cantidad (mg)	Tiempo de retención (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
284	Ácido [2-(2,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-4-il]-acético	2,1	7,2	864
285	Ácido [2-{{[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)thio]acetil}amino}-1,3-tiazol-4-il]-acético	2,7	5,5	939
286	Ácido (2-{{[piridin-2-iltio]acetil]amino}-1,3-tiazol-4-il}-acético	2,5	6,1	918
287	Ácido (2-{{[feniltio]acetil]amino}-1,3-tiazol-4-il}-acético	2,5	6,6	917
288	Ácido {2-[(4-bromobenzoyl)amino]-1,3-tiazol-4-il}-acético	2,8	6,9	949
289	Ácido {2-[(3-clorobenzoyl)amino]-1,3-tiazol-4-il}-acético	2,4	6,8	905
290	Ácido {2-[(2-clorobenzoyl)amino]-1,3-tiazol-4-il}-acético	2,4	6,3	905
291	Ácido [1-(6-cloropiridazin-3-il)-1H-indol-3-il]-acético	2,4	6,9	896
292	Ácido [2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]-acético	2,1	7,5	862
293	Ácido [4-(4-bromofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-acético	2,4	6,3	906
294	Ácido (2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-acético	1,7	6,1 6,4	802
295	Ácido [2-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-4-il]-acético	2,0	6,8	858
296	Ácido 3-furil-acético	1,0	5,6	735
297	Ácido (4-metil-2-tioxo-1,3-tiazol-3(2H)-il)-acético	1,6	5,8	798
298	Ácido [2-(benzoilamino)-1,3-tiazol-4-il]-acético	2,2	6,2	871
299	Ácido [4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenil]-acético	1,9	6,2 6,7	839
300	Ácido [4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-acético	1,7	5,9	811
301	Ácido 1-benzofuran-4-il-acético	1,4	6,5	785
302	Ácido 2-acetilamino-3-(1H-indol-3-il)-propiónico	2,0	5,63 5,71	855
303	Ácido 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-propiónico	1,6	6,28 6,76	803
304	Ácido 3-(1H-bencimidazol-2-il)-propiónico	1,6	5,55	799

Ejemplo n°	Ácido carboxílico	Cantidad (mg)	Tiempo de retención (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
305	Ácido 3-(6-etilsulfanil-piridin-3-il)-acrílico	1,7	6,55 7,34	818
306	Ácido [4-oxo-2-(1H-tetrazol-5-il)-4H-cromen-7-iloxi]-acético	2,4	4,88	897
307	Ácido 3-(1-oxoisooquinolin-2(1H)-il)-propiónico	1,8	6,72 6,92	826
308	Ácido 2-benzoylamino-3-(1H-imidazol-4-il)-propiónico	2,1	5,07	868
309	Ácido 3-tien-2-il-propiónico	1,3	6,30 6,89	765
310	Ácido (3-metil-6-trifluorometil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil)-acético	2,4	7,96	900
311	Ácido [(2-p-tolisulfanil-piridin-3-carbonil)-amino]-acético	2,5	7,57 7,84	911
312	Ácido 3-[3-(3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-propiónico	2,2	7,92 8,53	872

Ejemplo 313

(2R)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Se le añadieron al ácido (2R)-terc-butoxicarbonilamino-3-(1H-indol-3-il)-propiónico (0,0025 g) una disolución de HATU (0,003 g) en DMF anhidro (0,050 mL) y DIPEA (0,002 mL) en DMF anhidro (0,050 mL), seguidas de una disolución de Ejemplo 6 (0,005 g) en DMF anhidro (0,050 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h, entonces se diluyó con DCM (0,350 mL), se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (0,300 mL), entonces se pasó a través de una jeringa de separación de fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (0,250 mL) y los extractos orgánicos recogidos se evaporaron a vacío. Se disolvió el residuo en una disolución de TFA al 10% en DCM anhidro (0,300 mL) y se agitó la mezcla durante 1,5 h. Se diluyó la disolución con EtOAc (0,400 mL), entonces se evaporaron los disolventes a presión reducida. Se disolvió el producto bruto en DCM (0,700 mL), se cargó en un cartucho SCX (100 mg, carga de 0,75 mmoles/g, se lavó previamente con 4 mL de MeOH), se lavó con MeOH (4 mL), entonces se eluyó el producto bruto con NH₃ (disolución 0,25 M en MeOH, 1,5 mL), seguido de MeOH (2 mL) y se evaporaron los disolventes a vacío. Se disolvió el residuo en MeOH (1,7 mL) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente se obtuvo el compuesto del título (0,001 g).

Análisis por LC/MS (fase móvil: A/B de 90/10 a 10/90 en 10 min, 10/90 durante 3 min; intervalo de masas 150-1000 uma): tiempo de retención: 4,95 min, m/z ([MH]⁺) = 813.

Ejemplos 314-320

Ejemplo 314

(2S)-2-Amino-3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 315

(2R)-2-Amino-3-(1,3-tiazol-4-il)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 316

(2S)-2-Amino-3-(1,3-tiazol-4-il)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

5

Ejemplo 317

(2R)-2-Amino-3-(1H-imidazol-5-il)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 318

(2R)-2-Amino-3-piridin-3-il-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 319

(2S)-2-Amino-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 320

(2S)-2-Amino-3-piridin-2-il-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

30 Los Ejemplos 314-320 se obtuvieron partiendo del Ejemplo 6 (5 mg) siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 313.

En la Tabla 2 se informa del nombre y cantidad del producto de partida (es decir, ácido carboxílico) y del análisis por LC/MS (tiempo de retención y m/z) de los Ejemplos 314-320.

35

TABLA 2

Ejemplo nº	Ácido carboxílico	Cantidad (mg)	Tiempo de retención (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
314	Ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)-amino]-3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-propiónico	2,2	5,55	778
315	Ácido (2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)-amino]-3-(1,3-tiazol-4-il)-propiónico	2,2	4,05	781
316	Ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)-amino]-3-(1,3-tiazol-4-il)-propiónico	2,2	4,22 4,83	781
317	Ácido (2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)-amino]-3-(1H-imidazol-5-il)-propiónico	2,1	3,51 4,16	764
318	Ácido (2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)-amino]-3-piridin-3-il-propiónico	22	3,98 4,70	775
319	Ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)-amino]-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-propiónico	2,2	4,05 4,41	778
320	Ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)-amino]-3-piridin-2-il-propiónico	2,2	4,11 4,77	775

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 321

(2S)-2-amino-3-piridin-4-il-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

- 5 Se le añadieron al ácido (2S)-2-{[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}-3-piridin-4-il-propiónico (0,0032 g) una disolución de HATU (0,003 g) en DMF anhídrico (0,050 mL) y DIPEA (0,002 mL) en DMF anhídrico (0,050 mL), seguidas de una disolución de Ejemplo 6 (0,005 g) en DMF anhídrico (0,050 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h, entonces se diluyó con DCM (0,350 mL), se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (0,300 mL), entonces se pasó a través de una jeringa de separación de fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (0,250 mL) y los extractos orgánicos recogidos se evaporaron a vacío. Se disolvió el residuo en DMF anhídrico (0,350 mL), entonces se añadió resina de piperazinometil-poliestireno (0,030 g, carga de 1,39 mmoles/g) y se agitó la mezcla durante 2,5 días. Se filtró la mezcla y se aclaró la resina con DCM (0,400 mL), DMF (0,400 mL) y DCM (0,200 mL) y se evaporaron los filtrados a presión reducida.
- 10 15 Se disolvió el producto bruto en DCM (0,700 mL), se cargó en un cartucho SCX (100 mg, carga de 0,75 mmoles/g, se lavó previamente con 4 mL de MeOH), se lavó con MeOH (4 mL), entonces se eluyó el producto bruto con NH₃ (disolución 0,25 M en MeOH, 1,5 mL), seguido de MeOH (2 mL) y se evaporaron los disolventes a vacío. Se disolvió el residuo en MeOH (1,7 mL) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente 20 se obtuvo el compuesto del título (0,001 g).

Análisis por LC/MS (fase móvil: A/B de 90/10 a 10/90 en 10 min, 10/90 durante 3 min; intervalo de masas 150-1000 uma): tiempo de retención: 3,98/4,70 min, m/z ([MH]⁺)= 775.

Ejemplos 322-327

Ejemplo 322

(2S)-2-amino-3-{1-[(benciloxi)metil]-1H-imidazol-5-il}-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 323

35 (2S)-2-amino-3-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 324

40 (2S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 325

(2S)-2-amino-3-{1-[(benciloxi)metil]-1H-imidazol-4-il}-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 326

50 (3S)-3-amino-4-(1H-indol-3-il)-butiramida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 327

55 (2R)-2-amino-3-piridin-4-il-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(amino)-metilen]-eritromicina A

Los Ejemplos 322-327 se obtuvieron partiendo del Ejemplo 6 (5 mg) siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 321.

60 65 En la Tabla 3 se informa del nombre y cantidad del producto de partida (es decir, ácido carboxílico) y del análisis por LC/MS (tiempo de retención y m/z) de los Ejemplos 322-327.

TABLA 3

Ejemplo n°	Ácido carboxílico	Cantidad (mg)	Tiempo de retención (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
322	Ácido (2S)-2-{[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)-carbonil]amino}-3-{1-[(benciloxi)metil]-1H-imidazol-5-il}-propiónico	4,1	5,66	884
323	Ácido (2S)-2-{[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)-carbonil]amino}-3-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-propiónico	3,8	5,01 5,61	854
324	Ácido (2S)-2-{[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)-carbonil]amino}-3-(1H-imidazol-4-il)-propiónico	3,1	3,92 4,28	764
325	Ácido (2S)-2-{[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)-carbonil]amino}-3-{1-[(benciloxi)metil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico	4,1	5,67	884
326	Ácido (3S)-3-{[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)-carbonil]amino}-4-(1H-indol-3-il)-butírico	3,6	5,07 5,43	827
327	Ácido (2R)-2-{[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}-3-piridin-4-il-propiónico	3,2	3,87 4,70	775

Ejemplo 328

(11*S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(benzoil-ureido)-metilen]-eritromicina A

A una disolución de Ejemplo 6 (0,005 g) en THF anhidro (0,100 mL) se le añadió una disolución de isocianato de benzoilo (2,2 mg) en THF anhidro (0,300 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió resina de PS-Trisamina (carga de 3,62 mmoles/g, 0,030 g) y se hizo reaccionar a 60°C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se filtró la mezcla y se aclaró la resina con THF (2 x 0,240 mL), DCM (2 x 0,240 mL), THF (4 x 0,170 mL) y se evaporó el filtrado. Se disolvió el residuo en MeOH (1 mL) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante una noche. Despues de evaporar el disolvente se obtuvo el compuesto del título (0,003 g).

Análisis por LC/MS (fase móvil: A/B de 90/10 a 10/90 en 10 min, 10/90 durante 2 min; tiempo de retención: 6,08/6,51 min, m/z ([MH]⁺) = 774.

Ejemplos 329-398

Ejemplo 329

(11*S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(fenil-ureido)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 330

(11*S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2,6-dicloropiridin-4-il)-ureido)-metilen]-eritromicina A

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 331

(*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)-ureido)-metilen]-eritromicina A

5

Ejemplo 332

(*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((piridin-3-il)-ureido)-metilen]-eritromicina A

10

Ejemplo 333

(*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2,2,4,4-tetrafluoro-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-ureido)-metilen]-eritromicina A

15

Ejemplo 334

(*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-(*N,N*-dimetilamino)fenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

20

Ejemplo 335

(*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-nitrofenil)-ureido)metilen]-eritromicina A

25

Ejemplo 336

(*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((3-nitrofenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

30

Ejemplo 337

(*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-nitrofenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

35

Ejemplo 338

(*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((3,5-dinitrofenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

40

Ejemplo 339

(*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-metil-2-nitrofenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

45

Ejemplo 340

(*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-metil-4-nitrofenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

50

Ejemplo 341

(*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-metil-5-nitrofenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

55

Ejemplo 342

(*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-metil-3-nitrofenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

60

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 343

(*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-metil-3-nitrofenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

5

Ejemplo 344

(*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-metil-6-nitrofenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

10

Ejemplo 345

(*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((5-cloro-2-nitrofenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

15

Ejemplo 346

(*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-cloro-4-nitrofenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 347

25

(*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-cloro-3-nitrofenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 348

(*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-cloro-2-nitrofenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

30

Ejemplo 349

(*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-fluoro-3-nitrofenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

35

Ejemplo 350

(*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-fluoro-5-nitrofenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

40

Ejemplo 351

(*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-metoxi-5-nitrofenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

45

Ejemplo 352

(*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-metoxi-4-nitrofenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

50

Ejemplo 353

(*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-metoxi-2-nitrofenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

55

Ejemplo 354

(*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-metoxifenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 355

5 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((3-metoxifenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 356

10 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-metoxifenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 357

15 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((3,4-dimetoxifenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 358

20 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2,4-dimetoxifenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

25 Ejemplo 359

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2,5-dimetoxifenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

30 Ejemplo 360

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((3,5-dimetoxifenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

35 Ejemplo 361

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2,6-dimetoxifenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 362

45 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((1,3-benzodioxol-5-il)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 363

50 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-metoxy-5-metilfenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

55 Ejemplo 364

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-etoxyfenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

60 Ejemplo 365

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-etoxyfenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 366

5 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-fenoxifenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 367

10 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-fenoxifenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 368

15 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((3-fenoxifenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 369

20 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

25 Ejemplo 370

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((5-cloro-2-metoxifenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 371

30 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((3-cloro-4-metoxifenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

35 Ejemplo 372

40 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((5-cloro-2,4-dimetoxifenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 373

45 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-(trifluorometoxi)fenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 374

50 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-(trifluorometoxi)fenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

55 Ejemplo 375

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-(difluorometoxi)fenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

60 Ejemplo 376

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-(difluorometoxi)fenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 377

5 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-(metiltio)fenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 378

10 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((3-(metiltio)fenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 379

15 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-(metiltio)fenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 380

20 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-[(trifluorometil)tio]fenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

25 Ejemplo 381

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-acetilfenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

30 Ejemplo 382

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((3-acetilfenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

35 Ejemplo 383

40 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-cianofenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 384

45 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((3-cianofenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 385

50 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((3-(trifluorometil)-fenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

55 Ejemplo 386

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-clorofenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

60 Ejemplo 387

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((3-clorofenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 388

5 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-clorofenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 389

10 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((3,4-diclorofenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 390

15 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-fluorofenil)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 391

20 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((bencil)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

25 Ejemplo 392

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-metoxibencil)-ureido)-metilen]-eritromicina

30 Ejemplo 393

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-clorobencil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

35 Ejemplo 394

40 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((3,4-diclorobencil)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 395

45 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-fluorobencil)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 396

50 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-bromobencil)-ureido)-metilen]-eritromicina A*

55 Ejemplo 397

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-feniletil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

60 Ejemplo 398

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-tien-2-iletil)-ureido)-metilen]-eritromicina A

65 Los Ejemplos 329-398 se obtuvieron partiendo del Ejemplo 6 (5 mg) siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 328.

ES 2 275 621 T3

En la Tabla 4 se informa del nombre y cantidad del producto de partida (es decir, isocianato) y del análisis por LC/MS (tiempo de retención y m/z) de los Ejemplos 329-398.

TABLA 4

5

Ejemplo nº	Isocianato	Cantidad (mg)	Tiempo de reten- ción (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
329	Isocianatobenceno	1,78	5,50 6,10	746
330	2,6-Dicloro-4-isocianatopiridina	2,83	6,51 7,16	815
331	4-Isocianato-3,5-dimetiloxazol	2,06	5,11	765
332	3-Isocianatopiridina	1,80	5,00 5,43	747
333	2,2,4,4-Tetrafluoro-6-isocianato-4H- 1,3-benzodioxina	3,72	7,59 8,20	876
334	N-(4-isocianatofenil)-N,N- dimetilamina	2,42	5,90	789
335	1-Isocianato-4-nitrobenceno	2,45	6,40 7,00	791
336	1-Isocianato-3-nitrobenceno	2,45	6,33 6,87	791
337	1-Isocianato-2-nitrobenceno	2,45	6,93	791
338	1-Isocianato-3,5-dinitrobenceno	3,13	6,85 7,39	836
339	1-Isocianato-4-metil-2-nitrobenceno	2,66	6,81 7,57	805
340	1-Isocianato-2-metil-4-nitrobenceno	2,66	6,62 7,22	805
341	2-Isocianato-1-metil-4-nitrobenceno	2,66	6,47 6,90	805

ES 2 275 621 T3

Ejemplo nº	Isocianato	Cantidad (mg)	Tiempo de reten- ción (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
342	4-Isocianato-1-metil-2-nitrobenceno	2,66	6,70 7,20	805
343	1-Isocianato-2-metil-3-nitrobenceno	2,66	6,40 6,80	805
344	2-Isocianato-1-metil-3-nitrobenceno	2,66	6,18 6,57	805
345	4-Cloro-2-isocianato-1-nitrobenceno	2,97	7,11 7,83	825
346	2-Cloro-1-isocianato-4-nitrobenceno	2,97	6,86 7,57	825
347	1-Cloro-4-isocianato-2-nitrobenceno	2,97	6,91 7,51	825
348	4-Cloro-1-isocianato-2-nitrobenceno	2,97	7,05 7,84	825
349	1-Fluoro-4-isocianato-2-nitrobenceno	2,72	6,48 7,00	809
350	1-Fluoro-2-isocianato-4-nitrobenceno	2,72	6,50 7,00	809
351	2-Isocianato-1-metoxi-4-nitrobenceno	2,90	6,40 7,00	821
352	1-Isocianato-2-metoxi-4-nitrobenceno	2,90	6,56 7,26	821
353	1-Isocianato-4-metoxi-2-nitrobenceno	2,90	6,48 7,13	821
354	1-Isocianato-4-metoxibenceno	2,23	5,60 5,90	776

Ejemplo nº	Isocianato	Cantidad (mg)	Tiempo de reten- ción (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
355	1-Isocianato-3-metoxibenceno	2,23	5,70 6,10	776
356	1-Isocianato-2-metoxibenceno	2,23	5,40 6,10	776
357	4-Isocianato-1,2-dimetoxibenceno	2,68	5,30 5,60	806
358	1-Isocianato-2,4-dimetoxibenceno	2,68	5,60 6,10	806
359	2-Isocianato-1,4-dimetoxibenceno	2,68	6,00 6,80	806
360	1-Isocianato-3,5-dimetoxibenceno	2,68	6,17 6,64	806
361	2-Isocianato-1,3-dimetoxibenceno	2,68	5,50 5,94	806
362	5-Isocianato-1,3-benzodioxol	2,44	5,60 5,90	790
363	2-Isocianato-1-metoxi-4- metilbenceno	2,44	5,90 6,60	790
364	1-Etoxi-2-isocianatobenceno	2,44	5,80 6,60	790
365	1-Etoxi-4-isocianatobenceno	2,44	5,80 6,10	790
366	1-Isocianato-4-fenoxibenceno	3,16	7,03 7,30	838
367	1-Isocianato-2-fenoxibenceno	3,16	6,70 7,30	838

Ejemplo nº	Isocianato	Cantidad (mg)	Tiempo de reten- ción (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
368	1-Isocianato-3-fenoxibenceno	3,16	7,10 7,40	838
369	2-(Ciclopentiloxi)-4-isocianato-1-metoxibenceno	3,49	6,60 6,80	860
370	4-Cloro-2-isocianato-1-metoxibenceno	2,74	6,89 7,63	810
371	2-Cloro-4-isocianato-1-metoxibenceno	2,74	6,10 6,40	810
372	1-Cloro-5-isocianato-2,4-dimetoxibenceno	3,19	6,10 6,50	810
373	1-Isocianato-4-(trifluorometoxi)benceno	3,04	7,13 7,74	830
374	1-Isocianato-2-(trifluorometoxi)benceno	3,04	6,97 7,63	830
375	1-(Difluorometoxi)-4-isocianatobenceno	2,77	6,20 6,60	812
376	1-(Difluorometoxi)-2-isocianatobenceno	2,77	6,61 7,22	812
377	1-Isocianato-4-(metiltio)benceno	2,47	6,20 6,50	792
378	1-Isocianato-3-(metiltio)benceno	2,47	6,20 6,70	792
379	1-Isocianato-2-(metiltio)benceno	2,47	5,90 6,50	792
380	1-Isocianato-4-[(trifluorometil)tio]-benceno	3,28	7,60 8,20	846

ES 2 275 621 T3

Ejemplo nº	Isocianato	Cantidad (mg)	Tiempo de reten- ción (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
381	1-(4-Isocianatofenil)etanona	2,41	5,73 6,26	788
382	1-(3-Isocianatofenil)etanona	2,41	5,83 6,34	788
383	4-Isocianatobenzonitrilo	2,15	6,05 6,59	771
384	3-Isocianatobenzonitrilo	2,15	6,10 6,60	771
385	1-Isocianato-3- (trifluorometil)benceno	2,80	7,10 7,60	814
386	1-Cloro-4-isocianatobenceno	2,30	6,70 7,30	780
387	1-Cloro-3-isocianatobenceno	2,30	6,69 7,32	780
388	1-Cloro-2-isocianatobenceno	2,30	6,69 7,32	780
389	1,2-Dicloro-4-isocianatobenceno	2,81	7,23 7,92	814
390	1-Fluoro-4-isocianatobenceno	2,05	5,80 6,20	764
391	(Isocianatometil)benceno	1,99	6,00 6,40	760
392	1-(Isocianatometil)-4-metoxibenceno	2,44	5,92 6,28	790
393	1-Cloro-2-(isocianatometil)benceno	2,51	6,38 6,84	794

ES 2 275 621 T3

Ejemplo nº	Isocianato	Cantidad (mg)	Tiempo de reten- ción (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
394	1,2-Dicloro-4-(isocianatometil)benceno	3,02	6,99	828
395	1-Fluoro-4-(isocianatometil)benceno	2,26	6,09 6,40	778
396	1-Bromo-4-(isocianatometil)benceno	3,17	6,70 7,00	838
397	(2-Isocianatoethyl)benceno	2,20	6,30 6,70	774
398	2-(2-Isocianatoethyl)tiofeno	2,29	6,10 6,50	780

30 Ejemplo 399

(11*S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(benzoil-tioureido)-metilen]-eritromicina A

35 Se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante una noche una disolución de Ejemplo 6 (0,005g) en MeOH (0,350 mL). Después de evaporar el disolvente se añadió una disolución de isotiocianato de benzoilo (2,4 mg) en DCE (0,400 mL) y se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 26 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió resina de PS-Trisamina (carga de 3,62 mmoles/g, 0,030 g) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 40 15 h. Se filtró la mezcla y se aclaró la resina con DCE (2 x 0,230 mL), DCM (3 x 0,160 mL, 2 x 0,120 mL). Se evaporó el filtrado para dar el *compuesto del título* (0,003 g).

Análisis por LC/MS (fase móvil: A/B de 90/10 a 10/90 en 16 min, 10/90 durante 4 min; tiempo de retención: 9,1/10,0 min, m/z ([MH]⁺) = 790.

45 Ejemplos 400-425

Ejemplo 400

50 (11*S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-(N,N-dimetilamino)-fenil)-tioureido)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 401

55 (11*S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-(N,N-dietilamino)fenil)-tioureido)-metilen]-eritromicina A

60 Ejemplo 402

(11*S,21R,S*)-3-Decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-(N,N-dimetilamino)-1-naf-til)-tioureido)-metilen]-eritromicina A

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 403

5 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-nitrofenil)-tioureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 404

10 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-metil-5-nitrofenil)-tioureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 405

15 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-cloro-4-nitrofenil)-tioureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 406

20 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-metoxi-4-nitrofenil)-tioureido)-metilen]-eritromicina A*

25 Ejemplo 407

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-metoxi-2-nitrofenil)-tioureido)-metilen]-eritromicina A

30 Ejemplo 408

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-metoxifenil)-tioureido)-metilen]-eritromicina A

35 Ejemplo 409

40 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2,5-dimetoxifenil)-tioureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 410

45 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-metoxi-5-metilfenil)-tioureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 411

50 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-metoxi-1,1'-bifenil-3-il)-tioureido)-metilen]-eritromicina A*

55 Ejemplo 412

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-etoxifenil)-tioureido)-metilen]-eritromicina A

60 Ejemplo 413

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-(benciloxi)fenil)-tioureido)-metilen]-eritromicina A

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 414

5 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil((5-cloro-2-metoxifenil)-tioureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 415

10 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-(metiltio)-fenil)-tioureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 416

15 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((bencil)-tioureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 417

20 *(11S,21R,)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-furilmethyl)-tioureido)-metilen]-eritromicina A*

25 Ejemplo 418

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-metoxibencil)-tioureido)-metilen]-eritromicina A

30 Ejemplo 419

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-metoxibencil)-tioureido)-metilen]-eritromicina A

35

Ejemplo 420

40 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-clorobencil)-tioureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 421

45 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((3,4-diclorobencil)-tioureido)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 422

50 *(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-feniletil)-tioureido)-metilen]-eritromicina A*

55

Ejemplo 423

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-morfolin-4-iletil)-tioureido)-metilen]-eritromicina A

60

Ejemplo 424

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-(3,4-dimetoxifenil)etyl)-tioureido)-metilen]-eritromicina A

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 425

(11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((2-(4-clorofenil)-etil)-tioureido)-metilen]-eritromicina A

5 Los Ejemplos 400-425 se obtuvieron partiendo del Ejemplo 6 (5 mg) siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 399.

En la Tabla 5 se informa del nombre y cantidad del producto de partida (es decir, isocianato) y del análisis por
10 LC/MS (tiempo de retención) de los Ejemplos 400-425.

TABLA 5

Ejemplo n°	Isotiocianato	Cantidad (mg)	Tiempo de retención (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
400	N-(4-Isotiocianatofenil)-N,N-dimetilamina	2,66	8,7 9,0	805
401	N,N-Dietil-N-(4-isotiocianatofenil)amina	3,08	10,3	833
402	N-(4-Isotiocianato-1-naftil)-N,N-dimetilamina	3,41	10,2 10,4	855
403	1-Isotiocianato-4-nitrobenceno	2,69	9,5 10,2	807
404	2-Isotiocianato-1-metil-4-nitrobenceno	2,90	9,3 9,8	821

45

50

55

60

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo nº	Isotiocianato	Cantidad (mg)	Tiempo de re- tención (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
405	2-Cloro-1-isotiocianato-4-nitrobenceno	3,21	9,9 10,5	841
406	1-Isotiocianato-2-metoxi-4-nitrobenceno	3,14	9,7 10,5	837
407	1-Isotiocianato-4-metoxi-2-nitrobenceno	3,14	9,3 9,8	837
408	1-Isotiocianato-2-metoxibenceno	2,47	8,4 9,6	792
409	2-Isotiocianato-1,4-dimetoxibenceno	2,92	8,5 9,6	822
410	2-Isotiocianato-1-metoxi-4-metilbenceno	2,68	9,0	806
411	3-Isotiocianato-4-metoxi-1,1'-bifenilo	3,61	10,4 11,3	868
412	1-Etoxi-4-isotiocianatobenceno	2,68	9,2 9,9	806
413	1-(Benciloxi)-4-isotiocianatobenceno	3,61	10,7 11,3	868
414	4-Cloro-2-isotiocianato-1-metoxibenceno	2,98	9,4 10,5	826
415	1-Isotiocianato-4-(metiltio)benceno	2,71	9,4 10,2	808
416	(Isotiocianatometil)benceno	2,23	9,5	776
417	2-(Isotiocianatometil)furano	2,08	8,5	765
418	1-(Isotiocianatometil)-4-metoxibenceno	2,68	9,5	806

Ejemplo nº	Isotiocianato	Cantidad (mg)	Tiempo de re- tención (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
419	1-(Isotiocianatometil)-2-metoxibenceno	2,68	9,6	806
420	1-Cloro-2-(isotiocianatometil)benceno	2,75	10,2	810
421	1,2-Dicloro-4-(isotiocianatometil)benceno	3,26	10,8 11,1	844
422	(2-Isotiocianatoetil)benceno	2,44	10,1	790
423	4-(2-Isotiocianatoetil)morfolina	2,58	6,6 6,9	799
424	4-(2-Isotiocianatoetil)-1,2-dimetoxibenceno	3,34	9,1	850
425	1-Cloro-4-(2-isotiocianatoetil)benceno	2,96	11,0	824

Ejemplo 426

3-Amino-isonicotinamida de la (*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Se le añadieron al ácido 3-amino-isonicotínico (0,001 g) una disolución de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidin-fosfonio (0,004 g) en DMF anhídrico (0,150 mL) y una disolución de DIPEA (0,003 mL) en DMF anhídrico (0,150 mL) seguidas de la adición de una disolución de Ejemplo 13 (0,005 g) en DMF anhídrico (0,100 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 h, entonces se diluyó con DCM (0,600 mL), se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (0,500 mL), entonces se pasó a través de una jeringa de separación de fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (0,400 mL) y los extractos orgánicos recogidos se evaporaron a vacío. Se disolvió el producto bruto en DCM (0,500 mL), se cargó en un cartucho SCX (250 mg, carga de 0,75 mmoles/g), se lavó con MeOH (4 mL), entonces se eluyó el producto con NH₃ (disolución 0,25 M en MeOH, 1,5 mL). Despues de evaporar el disolvente se obtuvo el compuesto del título (0,003 g).

Análisis por LC/MS (fase móvil: A/B de 90/10 a 10/90 en 10 min, 10/90 durante 2 min, intervalo de masas 150-1300 uma): tiempo de retención: 4,99 min, m/z ([MH]⁺) = 790.

Ejemplos 427-601

Ejemplo 427

5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxamida de la (*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 428

1,5-Dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida de la (*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 429

2-Trifluorometil-[1,8]naftiridin-3-carboxamida de la (*11S,21R,S*)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 430

5 *6-Nitro-2-oxo-2H-cromen-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 431

10 *4-Amino-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 432

15 *5-Cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 433

20 *2-Pirazin-2-il-tiazol-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

25 Ejemplo 434

3-Metil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

30 Ejemplo 435

*2-Metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

35 Ejemplo 436

40 *4-Metoxi-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 437

45 *3-Metil-5-(4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-isoxazol-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

50 Ejemplo 438

4-Acetyl-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

55 Ejemplo 439

6-[1,2,4]Triazol-1-il-nicotinamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

60 Ejemplo 440

Isonicotinamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 441

5 *5-Oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

5

Ejemplo 442

10 *5-Nitro-1H-pirazol-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 443

15 *2-Metilsulfanil-nicotinamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 444

20 *7-Hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

25 Ejemplo 445

Cinolin-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

30 Ejemplo 446

6-Amino-nicotinamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

35 Ejemplo 447

40 *1-Metil-5-nitro-1H-pirazol-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 448

45 *4,7-Dimetil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 449

50 *2-Metoxi-nicotinamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

55 Ejemplo 450

3,5-Dimetil-isoxazol-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

60 Ejemplo 451

4-Oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 452

3-Amino-pirazin-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

5

Ejemplo 453

Pirazin-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 454

4-Fenil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 455

5-Metil-3-metilsulfanil-isotiazol-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 456

2,6-Dimetil-4-oxo-4H-piran-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 457

1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

35

Ejemplo 458

4-Acetyl-3-ciano-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 459

4-Metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 460

6-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 461

2-Fenoxy-nicotinamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

55

Ejemplo 462

5-Nitro-1H-indol-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 463

4,8-Dihidroxi-quinolin-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

5

Ejemplo 464

2-Hidroxi-quinolin-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

10

Ejemplo 465

(1H-Indol-3-il-oxo-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

20

Ejemplo 466

Furan-2-il-oxo-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

25

Ejemplo 467

2-Amino-nicotinamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

30

Ejemplo 468

1H-Benzotriazol-5-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

35

Ejemplo 469

3-Metil-furan-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

40

Ejemplo 470

45

5-Cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

50

Ejemplo 471

4-Nitro-1H-pirazol-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

55

Ejemplo 472

4,6-Dimetil-2-oxo-2H-piran-5-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

60

Ejemplo 473

2-Amino-5-cloropirimidin-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 474

5 *5-Metil-1H-pirazol-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

5

Ejemplo 475

10 *1-Metil-5-oxopirrolidin-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 476

15 *2-Cloro-6-metil-nicotinamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 477

20 *(4R)-2-tioxo-1,3-tiazolidin-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

25 Ejemplo 478

2,2-Dimetil-5-oxotetrahidrofuran-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

30 Ejemplo 479

2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

35

Ejemplo 480

40 *2-(Metoxicarbonil-nicotinamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 481

45 *2-Metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 482

50 *2-(Trifluorometil)-1,6-naftiridin-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

55 Ejemplo 483

1-Bencil-5-oxopirrolidin-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

60 Ejemplo 484

3-(Aminocarbonil)pirazin-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 485

4-Amino-2-metilpirimidin-5-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,
11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

5

Ejemplo 486

Isoxazol-5-carboxamida de la (11S,2R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-
10 (amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 487

5-Metilisoxazol-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicar-
bonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 488

6-Cianonicotinamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-
10 (amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 489

1-Etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,
11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 490

5-Metilisoxazol-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicar-
bonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 491

5-Oxo-1-(tien-2-ilmetil)-pirrolidin-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-
40 oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 492

2-(Piridin-2-ilcarbonil)-benzamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxi-
carbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 493

50 1-(2-Furilmetil)-5-oxopirrolidin-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-
oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 494

5-(Metoxicarbonil)-piridin-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,
11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 495

2-(4-Metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-
metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 496

3-Oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

5

Ejemplo 497

2-Metil-1,6-naftiridin-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 498

4-Metil-2-piridin-4-il-1,3-tiazol-5-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 499

4-Metil-2-piridin-3-il-1,3-tiazol-5-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 500

4-(Morfolin-4-ilmetil)-benzamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 501

6-(1H-Imidazol-1-il)-nicotinamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

35

Ejemplo 502

5-Metoxi-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 503

4-Metil-2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 504

2,5-Dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 505

4-{{(4,6-Dimetilpirimidin-2-il)amino}carbonil}-5-metilisoxazol-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 506

1-Metil-1H-pirazol-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 507

5 *5-Cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

5

Ejemplo 508

10 *1-Pirimidin-2-ilpiperidin-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 509

15 *1-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

20 Ejemplo 510

(4R)-2-Oxo-1,3-tiazolidin-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

25 Ejemplo 511

(2S)-1-acetilpirrolidin-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

30 Ejemplo 512

5-Nitro-furan-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

35 Ejemplo 513

40 *1-Metilpirrolidin-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 514

45 *4-Acetyl-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 515

50 *6-Metilnicotinamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

55 Ejemplo 516

6-Metil-3,4-dihidro-2H-piran-5-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

60 Ejemplo 517

2,7-Dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 518

5 *4-Metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 519

10 *4-(Trifluorometil)-nicotinamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 520

15 *4-Oxo-4H-cromen-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 521

20 *5-Amino-1H-pirazol-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 522

25 *2-Cloronicotinamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 523

30 *2-Oxo-2H-piran-5-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 524

35 *Furan-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 525

40 *1,2,3-Tiadiazol-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 526

45 *1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 527

55 *1H-pirazol-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 528

60 *8-Metil-O-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 529

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 529

2,6-Dimetoxinicotinamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

5

Ejemplo 530

4-Cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 531

2-Metilnicotinamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 532

5-Amino-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 533

4-Hidroxi-3-(morfolin-4-ilmetil)-benzamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 534

5-Metilpirazin-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

35

Ejemplo 535

6-Oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 536

1*H*-pirrol-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 537

2,2-Dimetil-4-oxo-3,4-dihidro-2*H*-piran-6-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 538

1-Metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 539

2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 540

2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

5

Ejemplo 541

1-Metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 542

1-Oxi-piridin-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 543

1-Acetylpiridin-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 544

Tetrahidrofuran-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 545

(2S)-5-Oxopirrolidin-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

35

Ejemplo 546

6-Hidroxinicotinamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 547

3,6-Dicloropiridazin-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 548

1-Etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 549

Furan-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 550

Piridin-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 551

5 *Nicotinamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 552

10 *Tetrahidrofuran-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicar-
bonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 553

15 *2-Metil-furan-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-oxicar-
bonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 554

20 *(2R)-tetrahidrofuran-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-
[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

25 Ejemplo 555

*2-(5-Oxopirrolidin-2-ilsulfanil)-benzamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,
11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

30 Ejemplo 556

*1-Alil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-
12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

35 Ejemplo 557

*2-Metil-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-
oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 558

45 *6-Hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-
O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 559

50 *3-Metilisoxazol-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicar-
bonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

55 Ejemplo 560

*5-Metoxi-1,3-oxazol-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-
[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

60 Ejemplo 561

*2-[6-(Acetilamino)-piridin-3-ilsulfanil]-nicotinamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-
3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 562

4-(4-Metilpiperazin-1-il)-3-nitro-benzamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,
11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

5

Ejemplo 563

4-Isopropil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,
11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 564

3-Oxo-2-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,
11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 565

5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,
11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 566

1-(Metoxicarbonil)piperidin-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,
11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 567

1-(6-Cloropiridazin-3-il)piperidin-4-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,
11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

35

Ejemplo 568

4-Cloro-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,
11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 569

1-(3-Clorofenil)-4-metoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,
11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 570

(1-Metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,
11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 571

(1,3-Dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-il)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,
11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

Ejemplo 572

5-Oxo-4,5-dihidrofuran-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 573

(2R,4S)-4-(acetiloxi)-1,3-oxatiolan-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

5

Ejemplo 574

3-Hidroxiisonicotinamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

10

Ejemplo 575

3-Hidroxipiridin-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

20

Ejemplo 576

2-Hidroxnicotinamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

25

Ejemplo 577

7-Hidroxi-4-oxo-4H-cromen-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

30

Ejemplo 578

1-Oxi-nicotinamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

35

Ejemplo 579

1H-Indol-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

40

Ejemplo 580

5-Metoxi-1H-indol-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

45

Ejemplo 581

6-Cloro-4-oxo-4H-cromen-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

50

Ejemplo 582

Quinolin-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

55

Ejemplo 583

4-Hidroxi-6-metoxiquinolin-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

60

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 584

5 *4-Metil-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 585

10 *4-(2-Hidroxietil)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 586

15 *3-Metoxiquinoxalin-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 587

20 *1-Benzofuran-2-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

25 Ejemplo 588

6-Etil-5-oxotiomorfolin-3-carboxamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

30 Ejemplo 589

2-Cloro-1-oxi-nicotinamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

35 Ejemplo 590

40 *Oxo-(tien-2-il)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 591

45 *Oxo-(fenil)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 592

50 *3-(2-Nitrofenil)-2-oxo-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

55 Ejemplo 593

3-(1H-Indol-3-il)-2-oxo-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

60 Ejemplo 594

2-Oxo-3-fenil-propionamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina

65

ES 2 275 621 T3

Ejemplo 595

5 *(2E)-3-(1H-imidazol-4-il)-acrilamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 596

10 *(2E)-3-(1H-indol-3-il)-acrilamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 597

15 *3-(1,3-Benzodioxol-5-il)prop-2-inamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

Ejemplo 598

20 *(2E)-3-quinolin-3-il-acrilamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

25 Ejemplo 599

(2E)-3-quinolin-2-il-acrilamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

30 Ejemplo 600

(Quinoxalin-2-ilsulfanil)-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A

35

Ejemplo 601

40 *[5-(5-Nitro-furan-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilsulfanil]-acetamida de la (11S,21R,S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(amino)-etilamino)-metilen]-eritromicina A*

45 Los Ejemplos 427-601 se obtuvieron partiendo del Ejemplo 13 (5 mg) siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 426.

50 En la Tabla 6 se informa del nombre y cantidad del producto de partida (es decir, ácido carboxílico) y del análisis por LC/MS (tiempo de retención y m/z) de los Ejemplos 427-601.

55

(Tabla pasa a página siguiente)

60

65

TABLA 6

Ejemplo nº	Ácido carboxílico	Cantidad (mg)	Tiempo de retención (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
427	Ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico	1,5	6,75	855
428	Ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico	1,7	5,7	884
429	Ácido 2-trifluorometil-[1,8]naftiridin-3-carboxílico	1,8	5,82	894
430	Ácido 6-nitro-2-oxo-2H-cromen-3-carboxílico	1,8	6,88	887
431	Ácido 4-amino-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico	1,4	5,94	837
432	Ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico	1,2	5,47	812
433	Ácido 2-pirazin-2-il-tiazol-4-carboxílico	1,5	5,92	859
434	Ácido 3-metil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-4-carboxílico	1,5	5,45	855
435	Ácido 2-metil-imidazo[1,2,-a]piridin-3-carboxílico	1,3	5,64	828
436	Ácido 4-metoxi-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico	1,7	5,7	873
437	Ácido 3-metil-5-(4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-isoxazol-4-carboxílico	1,7	6,68	877
438	Ácido 4-acetyl-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico	1,2	5,56	819
439	Ácido 6-[1,2,4]triazol-1-il-nicotínico	1,4	5,52	842
440	Ácido isonicotínico	0,9	5,22	775

Ejemplo nº	Ácido carboxílico	Cantidad (mg)	Tiempo de retención (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
441	Ácido 5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carboxílico	1,5	5,35	850
442	Ácido 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico	1,2	5,44	809
443	Ácido 2-metilsulfanil-nicotínico	1,3	6,07	821
444	Ácido 7-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-carboxílico	15	5,7	856
445	Ácido cinolin-4-carboxílico	1,3	5,7	826
446	Ácido 6-amino-nicotínico	1,0	5,1	790
447	Ácido 1-metil-5-nitro-1H-pirazol-4-carboxílico	1,3	6	823
448	Ácido 4,7-dimetil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-3-carboxílico	1,4	6,4	844
449	Ácido 2-metoxi-nicotínico	1,1	6,2	805
450	Ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico	1,1	6	793
451	Ácido 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-3-carboxílico	1,3	6,2	832
452	Ácido 3-amino-pirazin-2-carboxílico	1,0	5,9	791
453	Ácido pirazin-2-carboxílico	0,9	5,6	776
454	Ácido 4-fenil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico	1,5	7,1	858
455	Ácido 5-metil-3-metilsulfanil-isotiazol-4-carboxílico	1,4	6,7	841
456	Ácido 2,6-dimetil-4-oxo-4H-piran-3-carboxílico	1,3	5,5	820
457	Ácido 1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,4	5,5	841
458	Ácido 4-acetyl-3-ciano-5-metil-1H-pirrol-2-	1,4	5,8	844

Ejemplo nº	Ácido carboxílico	Cantidad (mg)	Tiempo de retención (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
	carboxílico			
459	Ácido 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-carboxílico	1,7	6,2	875
460	Ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	1,4	5,8	834
461	Ácido 2-fenoxi-nicotínico	1,6	6,9	867
462	Ácido 5-nitro-1H-indol-2-carboxílico	1,5	6,9	858
463	Ácido 4,8-dihidroxi-quinolin-2-carboxílico	1,5	5,6	857
464	Ácido 2-hidroxi-quinolin-4-carboxílico	1,4	5,5	841
465	Ácido (1H-indol-3-il)-oxo-acético	1,4	6,7	841
466	Ácido furan-2-il-oxo-acético	1,0	6,3	792
467	Ácido 2-amino-nicotínico	1,0	9,1	790
468	Ácido 1H-benzotriazol-5-carboxílico	1,2	6,9	815
469	Ácido 3-metil-furan-2-carboxílico	1,0	11	778
470	Ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico	1,3	5,7	826
471	Ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico	1,2	5,40	809
472	Ácido 4,6-dimetil-2-oxo-2H-piran-5-carboxílico	1,3	5,48 5,89	820
473	Ácido 2-amino-5-cloropirimidin-4-carboxílico	1,3	5,49	825
474	Ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	0,9	5,16	778
475	Ácido 1-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico	1,1	4,67	795
476	Ácido 2-cloro-6-metilnicotínico	1,3	5,75	823

Ejemplo nº	Ácido carboxílico	Cantidad (mg)	Tiempo de retención (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
477	Ácido (4R)-2-tioxo-1,3-tiazolidin-4-carboxílico	1,2	5,72	815
478	Ácido 2,2-dimetil-5-oxotetrahidrofuran-3-carboxílico	1,2	5,66	810
479	Ácido 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico	1,3	4,70	808
480	Ácido 2-(metoxicarbonil)-nicotínico	1,4	5,79	833
481	Ácido 2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxílico	1,4	5,05	840
482	Ácido 2-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-3-carboxílico	1,8	6,15	894
483	Ácido 1-bencil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico	1,6	5,93	871
484	Ácido 3-(aminocarbonil)pirazin-2-carboxílico	1,2	4,66	819
485	Ácido 4-amino-2-metilpirimidin-5-carboxílico	1,1	4,98	805
486	Ácido isoxazol-5-carboxílico	0,8	4,46 5,55	765
487	Ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico	0,9	5,98	779
488	Ácido 6-cianonicotínico	1,1	5,90	800
489	Ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico	1,2	6,05	806
490	Ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico	0,9	4,35	779
491	Ácido 5-oxo-1-(tien-2-ilmetil)-pirrolidin-3-carboxílico	1,7	5,79	877

Ejemplo nº	Ácido carboxílico	Cantidad (mg)	Tiempo de retención (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
492	Ácido 2-(piridin-2-ilcarbonil)-benzoico	1,7	6,18 6,44	879
493	Ácido 1-(2-furilmethyl)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico	1,6	5,55	861
494	Ácido 5-(metoxicarbonil)-piridin-2-carboxílico	1,4	6,24	833
495	Ácido 2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico	1,7	6,35	879
496	Ácido 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico	1,3	5,63	830
497	Ácido 2-metil-1,6-naftiridin-3-carboxílico	1,4	5,19	840
498	Ácido 4-metil-2-piridin-4-il-1,3-tiazol-5-carboxílico	1,6	5,94	872
499	Ácido 4-metil-2-piridin-3-il-1,3-tiazol-5-carboxílico	1,6	5,94	872
500	Hidrocloruro del ácido 4-(morpholin-4-ilmetil)-benzoico	1,9	5,68	873
501	Ácido 6-(1H-imidazol-1-il)-nicotínico	1,4	5,40	841
502	Ácido 5-metoxi-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-benzoico	1,9	6,13	912
503	Ácido 4-metil-2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxílico	1,7	6,18	873
504	Ácido 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico	1,0	5,64	791
505	Ácido 4-{[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-amino]carbonil}-5-metilisoxazol-3-carboxílico	2,1	6,49	928
506	Ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico	0,9	5,03	778

Ejemplo nº	Ácido carboxílico	Cantidad (mg)	Tiempo de retención (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
507	Ácido 5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico	1,7	6,57	880
508	Ácido 1-pirimidin-2-ilpiperidin-4-carboxílico	1,5	5,89	859
509	Ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico	1,4	6,02	846
510	Ácido (4R)-2-oxo-1,3-tiazolidin-4-carboxílico	1,1	5,11	799
511	Ácido (2S)-1-acetilpirrolidin-2-carboxílico	1,2	4,95	809
512	Ácido 5-nitro-furan-2-carboxílico	1,2	6,18	809
513	Ácido 1-metilpirrolidin-2-carboxílico	1,1	5,28	781
514	Ácido 4-acetyl-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico	1,4	5,63	833
515	Ácido 6-metilnicotínico	1,0	5,31	789
516	Ácido 6-metil-3,4-dihidro-2H-piran-5-carboxílico	1,1	5,95	794
517	Ácido 2,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico	1,4	5,63	843
518	Ácido 4-metil-1,2,3-тиадиазол-5-carboxílico	1,1	6,01	796
519	Ácido 4-(trifluorometil)-nicotínico	1,4	5,98	843
520	Ácido 4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico	1,4	6,2	842
521	Ácido 5-amino-1H-pirazol-4-carboxílico	0,9	5,1	779
522	Ácido 2-cloronicotínico	1,2	5,7	809
523	Ácido 2-oxo-2H-piran-5-carboxílico	1,0	5,4 5,8	792
524	Ácido furan-3-carboxílico	0,8	5,9	764

Ejemplo nº	Ácido carboxílico	Cantidad (mg)	Tiempo de retención (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
525	Ácido 1,2,3-tiadiazol-4-carboxílico	1,0	5,8	782
526	Ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico	1,0	5,6	792
527	Ácido 1H-pirazol-4-carboxílico	0,8	4,5	764
528	Ácido 8-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxílico	1,5	5,7	856
529	Ácido 2,6-dimetoxicinicotínico	1,4	6,9	835
530	Ácido 4-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico	1,7	6,2	877
531	Ácido 2-metilnicotínico	1,0	5,4	781
532	Ácido 5-amino-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-carboxílico	1,3	4,8	823
533	Ácido 4-hidroxi-3-(morfolin-4-ilmetil)-benzoico	1,9	6,0	889
534	Ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico	1,0	5,8	790
535	Ácido 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico	1,1	5,1	794
536	Ácido 1H-pirrol-2-carboxílico	0,8	5,9	763
537	Ácido 2,2-dimetil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piran-6-carboxílico	1,3	6,0	822
538	Ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico	0,9	6,3	777
539	Ácido 2,3-dihidro-1,4-bendioxin-2-carboxílico	1,3	6,9	832
540	Ácido 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxílico	1,2	5,8	809
541	Ácido 1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico	1,3	4,9	793
542	Ácido 1-oxi-piridin-2-carboxílico	1,0	5,3	791

Ejemplo nº	Ácido carboxílico	Cantidad (mg)	Tiempo de retención (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
543	Ácido 1-acetilpiperidin-4-carboxílico	1,3	5,1	823
544	Ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico	0,9	5,6	768
545	Ácido (2S)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico	1,0	4,7	781
546	Ácido 6-hidroxinicotínico	1,0	4,6/4,8	791
547	Ácido 3,6-dicloropiridazin-4-carboxílico	1,4	6,4	844
548	Ácido 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico	1,7	6,7	884
549	Ácido furan-2-carboxílico	0,8	5,8	764
550	Ácido piridin-2-carboxílico	0,9	6,0	775
551	Ácido nicotínico	0,9	5,3	775
552	Ácido tetrahidrofuran-2-carboxílico	0,9	5,6	768
553	Ácido 2-metil-furan-3-carboxílico	0,9	6,3	778
554	Ácido (2R)-tetrahidrofuran-2-carboxílico	0,9	5,6	768
555	Ácido 2-(5-oxopirrolidin-2-ilsulfanil)-benzoico	1,8	5,7 6,1	889
556	Ácido 1-alil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico	1,3	6,0	831
557	Ácido 2-metil-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxílico	1,6	6,7	863
558	Ácido 6-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-carboxílico	1,3	5,1	822
559	Ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico	0,9	5,9	779
560	Ácido 5-metoxi-1,3-oxazol-2-carboxílico	1,1	5,4 5,8	795
561	Ácido 2-[6-(acetilamino)-piridin-3-ilsulfanil]-nicotínico	2,2	5,9	941

Ejemplo nº	Ácido carboxílico	Cantidad (mg)	Tiempo de retención (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
562	Ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-nitrobenzoico	2,0	6,0	917
563	Ácido 4-isopropil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico	1,3	6,9	824
564	Ácido 3-oxo-2-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-carboxílico	1,6	6,7	868
565	Ácido 5-bromo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico	1,6	5,6	869
566	Ácido 1-(metoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico	1,4	5,6	839
567	Ácido 1-(6-cloropiridazin-3-il)piperidin-4-carboxílico	1,8	6,0	893
568	Ácido 4-cloro-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico	1,9	6,2 6,6	902
569	Ácido 1-(3-clorofenil)-4-metoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico	2,1	6,2 6,5	932
570	Ácido (1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)-acético	1,4	5,9	837
571	Ácido (1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-il)-acético	1,8	5,2	890
572	Ácido 5-oxo-4,5-dihidrofuran-3-carboxílico	1,0	7,2	780
573	Ácido (2R,4S)-4-(acetiloxi)-1,3-oxatiolan-2-carboxílico	1,4	6,0	844
574	Ácido 3-hidroxiisonicotínico	1,0	5,2	791
575	Ácido 3-hidroxipiridin-2-carboxílico	1,0	6,7 7,1	791

Ejemplo nº	Ácido carboxílico	Cantidad (mg)	Tiempo de retención (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
576	Ácido 2-hidroxinicotínico	1,0	5,0	791
577	Ácido 7-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico	1,5	5,4	858
578	Ácido 1-oxi-nicotínico	1,0	4,8	791
579	Ácido 1H-indol-2-carboxílico	1,2	6,8	813
580	Ácido 5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico	1,4	6,7	843
581	Ácido 6-cloro-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico	1,7	7,0	876
582	Ácido quinolin-2-carboxílico	1,3	7,1	825
583	Ácido 4-hidroxi-6-metoxiquinolin-2-carboxílico	1,6	5,7	871
584	Ácido 4-metil-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico	1,5	5,8	856
585	Ácido 4-(2-hidroxietil)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico	1,7	5,3	886
586	Ácido 3-metoxiquinoxalin-2-carboxílico	1,5	6,6	856
587	Ácido 1-benzofuran-2-carboxílico	1,2	6,8	814
588	Ácido 6-etil-5-oxotiomorfolin-3-carboxílico	1,4	5,8	841
589	Ácido 2-cloro-1-oxi-nicotínico	1,3	4,5	825
590	Ácido oxo-(tien-2-il)-acético	1,2	6,9	808
591	Ácido oxo-(fenil)-acético	1,1	6,9	802
592	Ácido 3-(2-nitrofenil)-2-oxo-propiónico	1,6	6,7 7,1	861
593	Ácido 3-(1H-indol-3-il)-2-oxo-propiónico	1,5	8,1	855

Ejemplo n°	Ácido carboxílico	Cantidad (mg)	Tiempo de retención (min)	Análisis de masas m/z [MH] ⁺
594	Ácido 2-oxo-3-fenil-propiónico	1,2	6,7 7,3	816
595	Ácido (2E)-3-(1H-imidazol-4-il)-acrílico	1,0	4,9	790
596	Ácido (2E)-3-(1H-indol-3-il)-acrílico	1,4	6,4 6,7	839
597	Ácido 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-prop-2-inoico	1,4	6,8	842
598	Ácido (2E)-3-quinolin-3-il-acrílico	1,5	6,2	851
599	Ácido (2E)-3-quinolin-2-il-acrílico	1,5	6,2	851
600	Ácido (quinoxalin-2-ilsulfanil)-acético	1,6	6,7	872
601	Ácido [5-(5-nitro-furan-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2 ilsulfanil]-acético	2,0	6,3 6,3	923

35

Ejemplos de farmacia

40

Comprimidos

		mg/comp.
45	Ingrediente activo	320
	Lactosa	150
	Etilcelulosa	20
	Laurilsulfato sódico	7
50	Esterato de magnesio	3
	Núcleo del comprimido	500

55 Se mezclaron el ingrediente activo y la lactosa, y después se granularon empleando agua como líquido granulante. Se mezclaron los gránulos secos con etilcelulosa, laurilsulfato sódico y estearato de magnesio, y se formó el núcleo del comprimido empleando un troquel apropiado. Los comprimidos se pueden recubrir usando técnicas y recubrimientos convencionales.

60 *Inyección*

65 Se llenaron viales estériles con el ingrediente activo estéril (500 mg). Se purgó el espacio de cabeza del vial con nitrógeno estéril; y se cerraron los viales con caucho y sobretapones metálicos. Se puede reconstituir el producto disolviéndolo en agua para inyección (10 mL) u otro vehículo estéril adecuado para inyección poco antes de la administración.

ES 2 275 621 T3

Datos de actividad

Los valores de MIC (siglas en inglés correspondientes a concentración de inhibición microbiana), obtenidos según el NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards), de los compuestos preferidos de la invención contra *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes* susceptibles a la eritromicina fueron menores que o iguales a 1 µg/ml.

En concreto los Ejemplos 70, 56, 54, 49, 51, 58, 75, 66, 47, 52, 117 mostraron una MIC \leq 0,1 µg/ml contra cepas de *Streptococcus pneumoniae* susceptibles a la eritromicina. Además los Ejemplos 70, 56, 54, 49, 51, 58, 75, 66, 47, 52, 117 mostraron una MIC en el intervalo \leq 8-0,06 µg/ml contra cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la eritromicina.

15

20

25

30

35

40

45

50

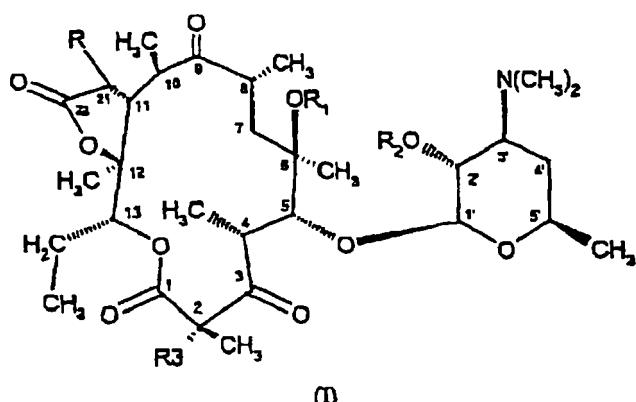
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

R es $(CH_2)_n A - X - R_4$ o $(CH_2)_n R_5$;

A es un grupo seleccionado de -N(R₆)-, -N[C(O)R₆]-, -N(R₆)C(O)-, -N(R₆)S(O)₂-, N(R₆)C(O)O-, -N=C(R₆)-o-N(R₆)C(Y)N(R₇)-;

R₁ es alquilo C₁₋₆ o alquenilo C₃₋₆;

R_2 es hidrógeno o acilo;

R_3 es hidrógeno o halógeno;

X es un enlace, una cadena de alquíleno C₁₋₁₀, de alquenileno C₂₋₁₀ o de alquinileno C₂₋₁₀ en las que dichas cadenas están:

i) opcionalmente interrumpidas por un grupo radical bivalente seleccionado de -O-, -N(R₈)-, -C(O)-, -N(R₈)C(Y)N(R₉)-, -S(O)m-, -N(R₈)C(O)-, -C(O)N(R₈)-, -N(R₈)C(O)C(O)-, -C(O)O-o-C(NOR₆)-y/o

ii) opcionalmente sustituidas con uno o dos grupos seleccionados de:

alquilo C₁₋₄, oxo, alcoxí C₁₋₄, halógeno, ciano, fenoxi, hidroxi, NR₈R₉, N(R₈)C(O)R₉, =NOR₆, NR₈C(Y)NR₉ o fenilo opcionalmente sustituido;

R₄ se selecciona de:

hidrógeno,

fenilo opcionalmente sustituido,

cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido,

carbocíclico bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido,

55 heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, en el cual el heteroarilo de 5 miembros contiene al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno y el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno,

heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido,

Ω

R₄ es un heterocíclico bicíclico fusionado de 9 ó 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno.

ES 2 275 621 T3

en la que

la terminología fenilo opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, grupo carbocíclico bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido o grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido se refiere a un heterocíclico de 5-6 miembros, un carbocíclico bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros, un heterocíclico bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros como se definió anteriormente que está sustituido con 1 a 4 grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo $(CH_2)_pR_{10}$ en el que p es cero o un número entero de 1 a 4 y R_{10} se selecciona de:

- 10 halógeno,
alcoxi C_{1-4} ,
15 alquilo C_{1-4} ,
hidroxi,
ciano,
20 nitro,
oxo,
25 trifluorometilo,
carboxi,
NR₈R₉,
30 COR₈,
CONR₈R₉,
35 NHCOR₈,
NHSO₂R₈,
40 S(O)qR₆ (en el que q es cero o un número entero de 1 a 2),
fenilo (opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi C_{1-4} o NR₈R₉);
fenoxi;
45 heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno y un grupo heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos 1 átomo de nitrógeno, heteroarilo de 5-6 miembros que puede estar sustituido con alquilo C_{1-4} o ciano,
50 o
heterocíclico bicíclico fusionado de 9 ó 10 miembros, y
55 la terminología cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido se refiere a un grupo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de alquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo y NR₆R₇;
60 R₅ es un heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un nitrógeno, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de oxo o heterocíclico bicíclico fusionado de 9 ó 10 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno;
65 R₆ y R₇ son por separado hidrógeno, alquilo C_{1-4} o fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-4} ;
R₈ y R₉ son por separado hidrógeno, fenilo (que puede estar sustituido con uno o dos alquilos C_{1-4}) o R₈ y R₉ son por separado alquilo C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de:
fenilo, alcoxi C_{1-4} ,

ES 2 275 621 T3

ciano,

heteroarilo de 5 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno o grupo heteroarilo de 6 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno,

5 hidroxi,

oxo,

10 carboxi;

Y es un átomo de oxígeno o de azufre;

n es 0 o un número entero de 1 a 3;

15 m es 0, 1 ó 2;

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ es metilo o 2-propenilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R₂ es hidrógeno.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₃ es hidrógeno o flúor.

25 5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que A se selecciona de -NH-, -NHC(O)-o-NHC(Y)NH-.

30 6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que X es una cadena de alquileno C₁₋₄ que está opcionalmente interrumpida por un radical bivalente seleccionado de -O-, -NH-, -C(O)-, -NHC(O)-, -S(O)₂-y-S-y/o tal cadena de alquileno C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de NH₂, alquilo C₁₋₄, oxo o N-OH.

35 7. Un compuesto seleccionado de:

(11S,21S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-etilamino)-metilen]-eritromicina A;

40 (11S,21S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(quinolin-4-il)-etilamino)-metilen]-eritromicina A;

(11S,21S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-(piridin-3-il)-imidazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A;

45 (11S,21S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(2-(quinoxalin-2-il-sulfanil)-acetamido)-metilen]-eritromicina A;

(11S,21S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-((4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-4-oxo)-butiramido)-metilen]-eritromicina A;

50 (11S,21S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-4-oxo-butiramido)-metilen]-eritromicina A;

(11S,21S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(2-hidroxi-4,5-dimetoxi-fenil)-4-oxo-butiramido)-metilen]-eritromicina A;

(11S,21S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il)-4-oxo-butiramido)-metilen]-eritromicina A;

60 (11S,21S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-quinolin-2-il-1H-pirazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A;

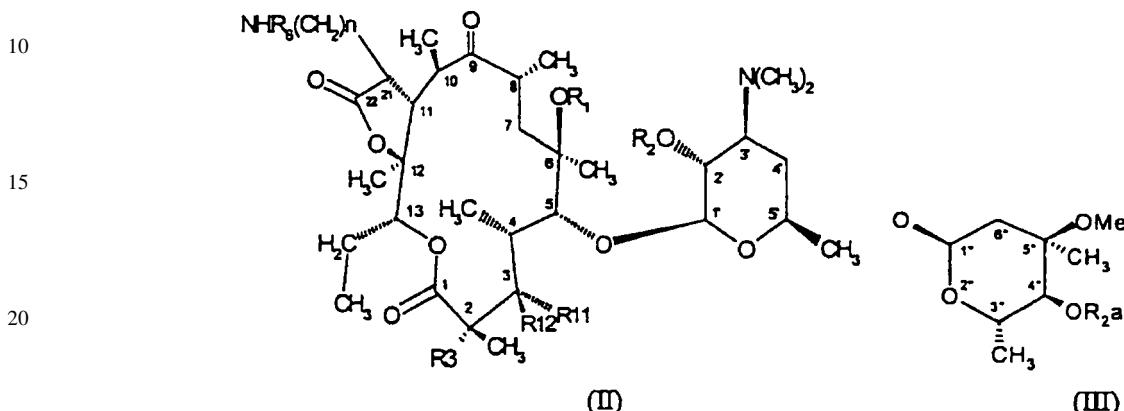
(11S,21S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-oxo-butiramido)-metilen]-eritromicina A;

65 (11S,21S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(4-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-4-oxo-butiramido)-metilen]-eritromicina A; y

(11S,21S)-3-decladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil-(3-(4-(tiofen-2-il)-imidazol-1-il)-propilamino)-metilen]-eritromicina A.

8. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende uno de:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



- en la que R₁, R₂, R₃ y R₆ tienen los significados definidos en la reivindicación 1, R₁₁ es un derivado de cladinosa de fórmula (III), en la que R_{2a} es un grupo protector de hidroxi, R₁₂ es hidrógeno o R₁₁ junto con R₁₂ es un átomo de oxígeno, con un derivado activado adecuado del ácido HOC(O)XR₄ (IV) o con un derivado activado adecuado del ácido sulfónico (V) HOS(O)₂XR₄ (V) respectivamente, en los que R₄ y X tienen los significados definidos en la reivindicación 1, para producir un compuesto de fórmula (I) en la que R es (CH₂)_nA-X-R₄, A es-N(R₆)C(O)-o-N(R₆)S(O)₂-; y X y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1; o

- b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) en la que R₁, R₂, R₃ y R₆ tienen los significados definidos en la reivindicación 1, R₁₁ es un derivado de cladinosa de fórmula (III), en la que R_{2a} es un grupo protector de hidroxi, R₁₂ es hidrógeno o R₁₁ junto con R₁₂ es un átomo de oxígeno, con un compuesto de fórmula R₄XN(R₇)C(Y)L (VI), en la que L es un grupo saliente adecuado, R₇ es fenilo o alquilo C₁₋₄, y R₄ y X tienen los significados definidos en la reivindicación 1, para producir un compuesto de fórmula (I) en la que R es (CH₂)_nA-X-R₄, A es-N(R₆)C(Y)N(R₇)-, y X y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1; o

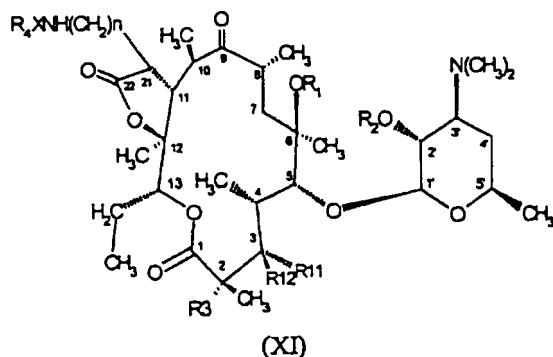
- 40 c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) en la que R₁, R₂, R₃ y R₆ tienen los significados definidos en la reivindicación 1, R₁₁ es un derivado de cladinosa de fórmula (III), en la que R_{2a} es un grupo protector de hidroxi, R₁₂ es hidrógeno o R₁₁ junto con R₁₂ es un átomo de oxígeno, con un compuesto de fórmula R₄XN=C(Y) (VII), en la que R₄, Y y X tienen los significados definidos en la reivindicación 1, para producir un compuesto de fórmula (I) en la que R es (CH_2)_nA-X-R₄, A es-N(R₆)C(Y)NH-, X y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1; o

- 45 d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_6 tienen los significados definidos en la reivindicación 1, R_{11} es un derivado de cladinosa de fórmula (III), en la que R_{2a} es un grupo protector de hidroxi, R_{12} es hidrógeno o R_{11} junto con R_{12} es un átomo de oxígeno, con un compuesto de fórmula R_4XL (VIII), en la que R_4 y X tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y L es un grupo saliente adecuado, para producir un compuesto de fórmula (I) en la que R es $(CH_2)_nA-X-R_4$, A es-N(R_6)-, X y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1; o

- e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_6 tienen los significados definidos en la reivindicación 1, R_{11} es un derivado de cladinosa de fórmula (III), en la que R_{2a} es un grupo protector de hidroxi, R_{12} es hidrógeno o R_{11} junto con R_{12} es un átomo de oxígeno, con un compuesto de fórmula $R_4\dot{X}OC(O)L$ (IX) en la que L es un grupo saliente adecuado, y R_4 y X tienen los significados definidos en la reivindicación 1, para producir un compuesto de fórmula (I) en la que R es $(CH_2)_nA-X-R_4$, A es $N(R_6)C(O)O$, X y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1; o

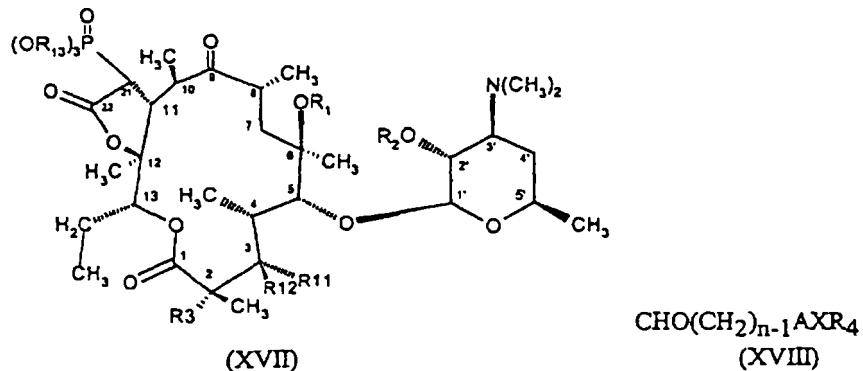
- 60 f) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_6 tienen los significados definidos en la reivindicación 1, R_{11} es un derivado de cladinosa de fórmula (III), en la que R_{2a} es un grupo protector de hidroxi, R_{12} es hidrógeno o R_{11} junto con R_{12} es un átomo de oxígeno, con un compuesto de fórmula R_4XCHO (X), en la que R_4 y X tienen los significados definidos en la reivindicación 1, para producir un compuesto de fórmula (I) en la que R es $(CH_2)_nA-X-R_4$, A es $N=C(R_6)$, X y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1; o

- 65 g) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI), en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y X tienen los significados definidos en la reivindicación 1, R_{11} es un derivado de cladinosa de fórmula (III), en la que R_{2a} es un grupo protector de hidroxi, y R_{12} es hidrógeno, con un compuesto de fórmula R_6COOH (XIa) en la que R_6 tiene el significado definido en la reivindicación 1,



15 para producir un compuesto de fórmula (I) en la que R es $(CH_2)_n A - X - R_4$, A es $[NC(O)R_6]$, X y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1; o

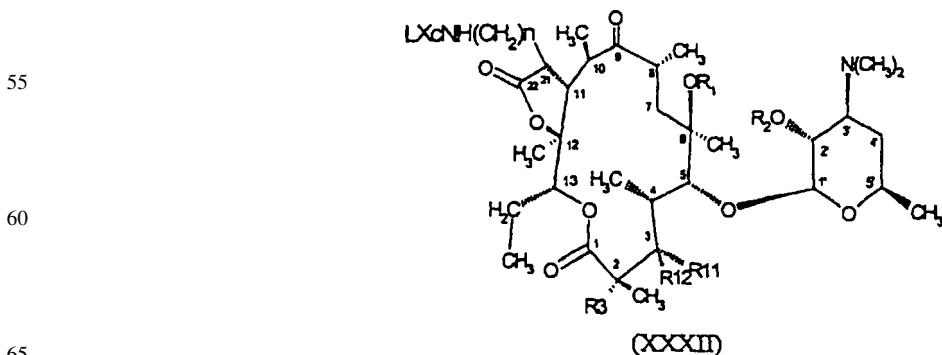
20 h) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVII), en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados definidos en la reivindicación 1, R_{11} es un derivado de cladinosa de fórmula (III), en la que R_{2a} es un grupo protector de hidroxi, y R_{12} es hidrógeno y R_{13} es alquilo C_{1-4} , con un aldehído de fórmula



40 en la que R_4 , X y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1, para producir un compuesto de fórmula (I) en la que R es $(CH_2)_n AXR_4$, y A y X tienen los significados definidos en la reivindicación 1; y n es un número entero de 2 ó 3; o

45 i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) en la que R_1 tiene los significados definidos en la reivindicación 1, R_3 es hidrógeno y R_2 es un grupo protector de hidroxi con un agente halogenante para producir un compuesto de fórmula (I) en la que R_3 es halógeno;

50 j) ciclar un compuesto de fórmula (XXXII), en la que L es un grupo saliente adecuado tal como halógeno (es decir, cloro o bromo), R_1 , R_2 , R_3 tienen los significados definidos en la reivindicación 1, R_{11} es un derivado de cladinosa de fórmula (III), en la que R_{2a} es un grupo protector de hidroxi, y R_{12} es hidrógeno, X es una cadena de alquíleno C_{4-5} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de oxo, heterocíclico bicíclico fusionado de 9 ó 10 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno,



para producir un compuesto de fórmula (I) en la que R_1 es $(CH_2)_n R_5$;

ES 2 275 621 T3

y después de ello, si es necesario, someter el compuesto resultante a una o más de las operaciones siguientes:

- 5 i) hidrólisis del derivado de cladinosa (III);
- ii) conversión del grupo 3-hidroxi en el 3-oxo;
- iii) eliminación del grupo protector R₂ y
- 10 iv) conversión del compuesto de fórmula (I) resultante en una sal farmacéuticamente aceptable y solvatos de la misma.

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en terapia.

10. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la preparación de un medicamento para uso en la terapia de infecciones bacterianas sistémicas o tópicas en un organismo humano o animal.

15 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, mezclado con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65