



(11) Número de Publicação: **PT 1628988 E**

(51) Classificação Internacional:  
**C07H 17/08** (2006.01) **A61K 31/7048**  
(2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2004.05.11**

(30) Prioridade(s): **2003.05.13 GB 0310986**

(43) Data de publicação do pedido: **2006.03.01**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.10.16**  
**001/2007**

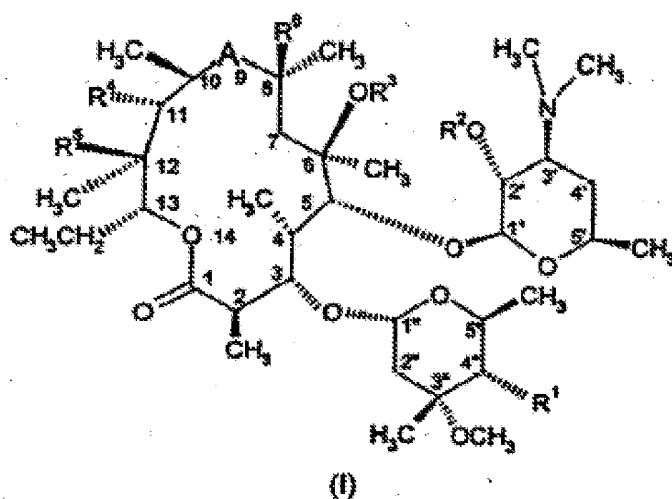
(73) Titular(es):  
**GLAXO GROUP LIMITED**  
**GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY**  
**AVENUE GREENFORD, MIDDLESEX UB6 ONN** **GB**  
**GLAXOSMITHKLINE ISTRAZIVACKI CENTAR**  
**ZAGREB D.O.O.** **HR**

(72) Inventor(es):  
**SULEJMAN PLIVA ALIHODZIC** **HR**  
**ANDREW KEITH FORREST** **GB**  
**RICHARD LEWIS JARVEST** **GB**  
**GORJANA PLIVA LAZAREVSKI** **HR**  
**DRAZEN PLIVA PAVLOVIC** **HR**

(74) Mandatário:  
**ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS**  
**RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA** **PT**

(54) Epígrafe: **NOVOS COMPOSTOS EM ANEL DE 14 E 15 MEMBROS**

(57) Resumo:

RESUMO**"NOVOS COMPOSTOS EM ANEL DE 14 E 15 MEMBROS"**

A presente invenção diz respeito a macrólidos de 14 ou 15 membros substituídos na posição 4" de fórmula (I) e seus derivados farmacêuticamente aceitáveis, a processos para a sua preparação e seu uso em terapia ou profilaxia de infecções microbianas sistêmicas ou tópicas num corpo humano ou animal.

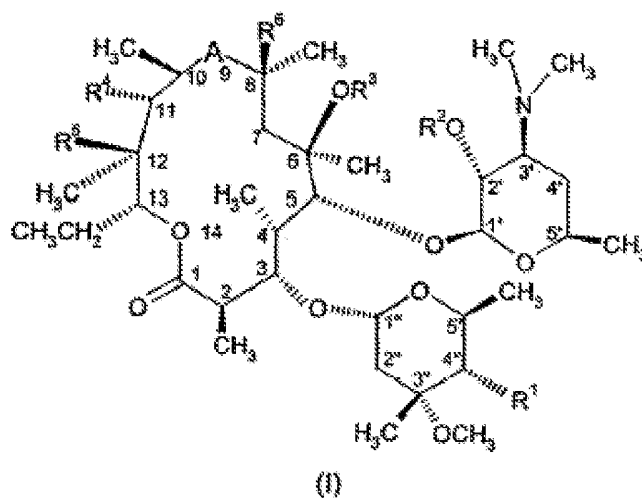
**DESCRIÇÃO****"NOVOS COMPOSTOS EM ANEL DE 14 E 15 MEMBROS"**

A presente invenção diz respeito a novos macrólidos semi-sintéticos tendo actividade antimicrobiana, em particular actividade antibacteriana. Mais particularmente, a invenção diz respeito a macrólidos de 14 ou 15 membros substituídos na posição 4", a processos para a sua preparação, a composições que os contêm e ao seu uso em medicina.

Os agentes antimicrobianos macrólidos são conhecidos por serem úteis no tratamento ou prevenção de infecções bacterianas. Contudo, a emergência de estirpes bacterianas resistentes a macrólidos tem resultado na necessidade de desenvolver novos compostos macrólidos. Por exemplo, a EP 0 895 999 ou US 5 288 709 descrevem derivados modificados na posição 4" do anel de macrólido tendo actividade antibacteriana.

De acordo com a presente invenção, nós encontrámos agora novos macrólidos de 14 e 15 membros substituídos na posição 4" que também têm actividade antimicrobiana.

Por conseguinte, a presente invenção proporciona compostos de fórmula geral (I)



em que

A é um radical bivalente seleccionado de entre  $-C(O)-$ ,  $-C(O)NH-$ ,  $-NHC(O)-$ ,  $-N(R^7)-CH_2-$ ,  $-CH_2-N(R^7)-$ ,  $-CH(NR^8R^9)-$  e  $-C(=NR^{10})-$ ;

$R^1$  é  $-O(CH_2)_dXR^{11}$ ;

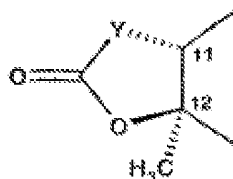
$R^2$  é hidrogénio ou um grupo de protecção de hidroxilo;

$R^3$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_4$  ou alcenilo  $C_3-C_6$  facultativamente substituído por heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 membros;

$R^4$  é hidroxil, alceniloxi  $C_3-C_6$  facultativamente substituído por heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 membros, ou alcoxi  $C_1-C_6$  facultativamente substituído por alcoxi  $C_1-C_6$  ou  $-O(CH_2)_eNR^7R^{12}$ ,

$R^5$  é hidroxil, ou

$R^4$  e  $R^5$  tomados em conjunto com os átomos intervenientes formam um grupo cíclico tendo a seguinte estrutura:



em que

Y é um radical bivalente seleccionado de entre  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CN})-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{13})-$  e  $-\text{CH}(\text{SR}^{13})-$ ;

$\text{R}^6$  é hidrogénio ou flúor;

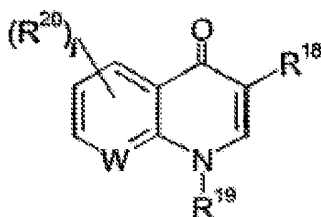
$\text{R}^7$  é hidrogénio ou alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ;

$\text{R}^8$  e  $\text{R}^9$  são cada um independentemente hidrogénio, alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{10})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$  ou  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ , ou

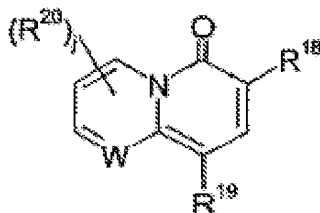
$\text{R}^8$  e  $\text{R}^9$  em conjunto formam  $=\text{CH}(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_{\text{f}}\text{arilo}$ ,  $-\text{CH}(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_{\text{f}}\text{heterociclilo}$ ,  $=\text{CR}^{14}\text{R}^{15}$  ou  $=\text{C}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ , em que os grupos alquilo, arilo e heterociclilo são facultativamente substituídos por até três grupos independentemente seleccionados de  $\text{R}^{16}$ ;

$\text{R}^{10}$  é  $-\text{OR}^{17}$ , alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ,  $-(\text{CH}_2)_g\text{arilo}$ ,  $-(\text{CH}_2)_g\text{heterociclilo}$  ou  $-(\text{CH}_2)_h\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OR}^{17}$ , em que cada grupo  $\text{R}^{10}$  é facultativamente substituído por até três grupos independentemente seleccionados de  $\text{R}^{16}$ ;

$\text{R}^{11}$  é um grupo heterocíclico tendo a seguinte estrutura:



ou



$\text{R}^{12}$  é hidrogénio ou alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ;

$R^{13}$  é hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_4$  facultativamente substituído por um grupo seleccionado de entre fenilo facultativamente substituído, heteroarilo de 5 ou 6 membros facultativamente substituído e heteroarilo bicíclico condensado de 9 ou 10 membros facultativamente substituído;

$R^{14}$  e  $R^{15}$  são cada um independentemente hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_6$ ;

$R^{16}$  é halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido,  $-C(O)R^{21}$ ,  $-C(O)OR^{21}$ ,  $-OC(O)R^{21}$ ,  $-OC(O)OR^{21}$ ,  $-NR^{22}C(O)R^{23}$ ,  $-C(O)NR^{22}R^{23}$ ,  $-NR^{22}R^{23}$ , hidroxil, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-S(O)_k$ -alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_m$ arilo ou  $-(CH_2)_m$ heteroarilo, em que o grupo alcoxi é facultativamente substituído por até três grupos independentemente seleccionados de entre  $-NR^{14}R^{15}$ , halogéneo e  $-OR^{14}$ , e os grupos arilo e heteroarilo são facultativamente substituídos por até cinco grupos independentemente seleccionados de entre halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido,  $-C(O)R^{24}$ ,  $-C(O)OR^{24}$ ,  $-OC(O)OR^{24}$ ,  $-NR^{25}C(O)R^{26}$ ,  $-C(O)NR^{25}R^{26}$ ,  $-NR^{25}R^{26}$ , hidroxil, alquilo  $C_1-C_6$  e alcoxi  $C_1-C_6$ ;

$R^{17}$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , alcenilo  $C_3-C_6$  ou um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, alcenilo e heterocíclico são facultativamente substituídos por até três substituintes independentemente seleccionados de entre grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros facultativamente substituído, heteroarilo de 5 ou 6 membros facultativamente substituído,  $-OR^{27}$ ,  $-S(O)_nR^{27}$ ,  $-NR^{27}R^{28}$ ,  $-CONR^{27}R^{28}$ , halogéneo e ciano;

$R^{18}$  é hidrogénio,  $-C(O)OR^{29}$ ,  $-C(O)NHR^{29}$ ,  $-C(O)CH_2NO_2$  ou  $-C(O)CH_2SO_2R^7$ ;

$R^{19}$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_4$  facultativamente substituído por hidroxí ou alcoxi  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , ou fenilo ou benzilo facultativamente substituídos;

$R^{20}$  é halogéneo, alquilo  $C_1-C_4$ , tioalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH$ -alquilo  $C_1-C_4$  ou  $-N$ (alquilo  $C_1-C_4$ )<sub>2</sub>;

$R^{21}$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_{10}$ ,  $-(CH_2)_p$ arilo ou  $-(CH_2)_p$ heteroarilo;

$R^{22}$  e  $R^{23}$  são cada um independentemente hidrogénio,  $-OR^{14}$ , alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_q$ arilo ou  $-(CH_2)_q$ heterociclilo;

$R^{24}$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_{10}$ ,  $-(CH_2)_r$ arilo ou  $-(CH_2)_r$ heteroarilo;

$R^{25}$  e  $R^{26}$  são cada um independentemente hidrogénio,  $-OR^{14}$ , alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_s$ arilo ou  $-(CH_2)_s$ heterociclilo;

$R^{27}$  e  $R^{28}$  são cada um independentemente hidrogénio, alquilo  $C_1-C_4$  ou (alcoxi  $C_1-C_4$ )alquilo  $C_1-C_4$ ;

$R^{29}$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_6$  facultativamente substituído por até três grupos independentemente seleccionados de entre halogéneo, ciano, alcoxi  $C_1-C_4$  facultativamente substituído por fenilo ou alcoxi  $C_1-C_4$ ,  $-C(O)$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-C(O)O$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-OC(O)$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-OC(O)O$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-C(O)NR^{32}R^{33}$ ,  $-NR^{32}R^{33}$  e fenilo facultativamente substituído por nitro ou  $-C(O)O$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_w$ cicloalquilo  $C_3-C_7$ ,  $-(CH_2)_w$ heterociclilo,  $-(CH_2)_w$ heteroarilo,  $-(CH_2)_w$ arilo, alcenilo  $C_3-C_6$  ou alcinilo  $C_3-C_6$ ;

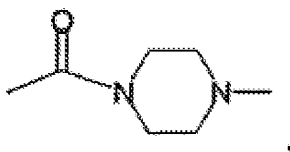
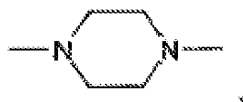
$R^{30}$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , fenilo ou benzilo facultativamente substituído, acetilo ou benzoílo;

$R^{31}$  é hidrogénio ou  $R^{20}$ , ou  $R^{31}$  e  $R^{19}$  estão ligados para formarem o radical divalente  $-O(CH_2)_2-$  ou  $-(CH_2)_t-$ ;

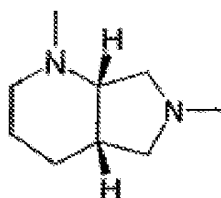
$R^{32}$  e  $R^{33}$  são cada um independentemente hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_6$  facultativamente substituído por fenilo ou  $-C(O)O$ -alquilo  $C_1-C_6$ , ou

$R^{32}$  e  $R^{33}$ , em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados, formam um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo facultativamente um heteroátomo adicional seleccionado de entre oxigénio, azoto e enxofre;

X é  $-U(CH_2)_vB-$ ,  $-U(CH_2)_v-$  ou um grupo seleccionado de entre:



e



U e B são independentemente um radical divalente seleccionado de entre  $-N(R^{30})-$ ,  $-O-$ ,  $-S(O)_z-$ ,  $-N(R^{30})C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^{30})-$  e  $-N[C(O)R^{30}]-$ ;

W é  $-C(R^{31})-$  ou um átomo de azoto;

d é um inteiro de 2 a 6;

e é um inteiro de 2 a 4;

f, g, h, m, p, q, r, s e w são cada um independentemente inteiros de 0 a 4;



i é um inteiro de 1 a 6;

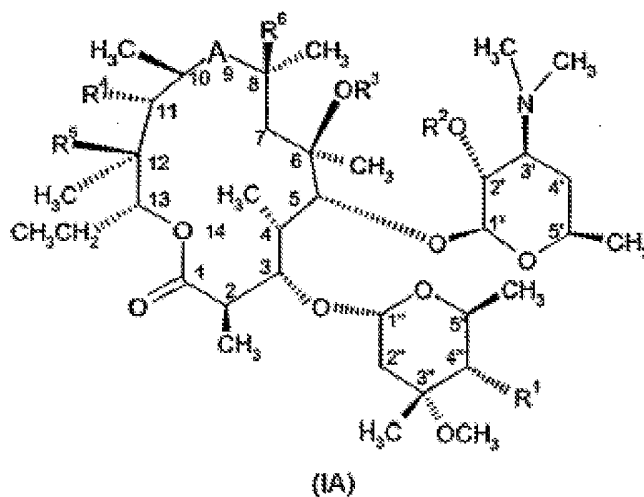
j, k, n e z são cada um independentemente inteiros de 0 a 2;

t é 2 ou 3;

v é um inteiro de 1 a 8;

e seus derivados farmacêuticamente aceitáveis.

De acordo com uma outra forma de realização, a presente invenção proporciona compostos de fórmula geral (IA):



em que

A é um radical bivalente seleccionado de entre  $-C(O)-$ ,  $-C(O)NH-$ ,  $-NHC(O)-$ ,  $-N(R^7)-CH_2-$ ,  $-CH_2-N(R^7)-$ ,  $-CH(NR^8R^9)-$  e  $-C(=NR^{10})-$ ;

$R^1$  é  $-O(CH_2)_dXR^{11}$ ;

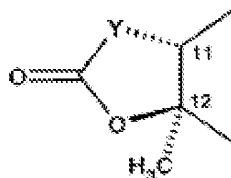
$R^2$  é hidrogénio ou um grupo de protecção de hidroxilo;

$R^3$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_4$  ou alcenilo  $C_3-C_6$  facultativamente substituído por heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 membros;

$R^4$  é hidroxi, alceniloxi  $C_3-C_6$  facultativamente substituído por heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 membros, ou alcoxi  $C_1-C_6$  facultativamente substituído por alcoxi  $C_1-C_6$  ou  $-O(CH_2)_eNR^7R^{12}$ ,

$R^5$  é hidroxi, ou

$R^4$  e  $R^5$  tomados em conjunto com os átomos intervenientes formam um grupo cíclico tendo a seguinte estrutura:



em que

$Y$  é um radical bivalente seleccionado de entre  $-CH_2-$ ,  $-CH(CN)-$ ,  $-O-$ ,  $-N(R^{13})-$  e  $-CH(SR^{13})-$ ;

$R^6$  é hidrogénio ou flúor;

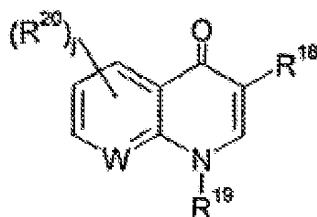
$R^7$  é hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_6$ ;

$R^8$  e  $R^9$  são cada um independentemente hidrogénio, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-C(=NR^{10})NR^{14}R^{15}$  ou  $-C(O)R^{14}$ , ou

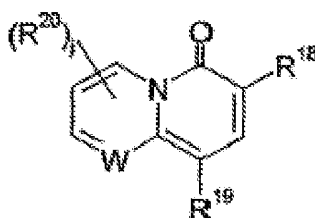
$R^8$  e  $R^9$  em conjunto formam  $=CH(CR^{14}R^{15})_f$ arilo,  $-CH(CR^{14}R^{15})_f$ heterociclilo,  $=CR^{14}R^{15}$  ou  $=C(R^{14})C(O)OR^{14}$ , em que os grupos alquilo, arilo e heterociclilo são facultativamente substituídos por até três grupos independentemente seleccionados de  $R^{16}$ ;

$R^{10}$  é  $-OR^{17}$ , alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_g$ arilo,  $-(CH_2)_g$ heterociclilo ou  $-(CH_2)_hO(CH_2)_iOR^7$ , em que cada grupo  $R^{10}$  é facultativamente substituído por até três grupos independentemente seleccionados de  $R^{16}$ ;

$R^{11}$  é um grupo heterocíclico tendo a seguinte estrutura:



ou



$R^{12}$  é hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_6$ ;

$R^{13}$  é hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_4$  substituído por um grupo seleccionado de entre fenilo facultativamente substituído, heteroarilo de 5 ou 6 membros facultativamente substituído e heteroarilo bicíclico condensado de 9 ou 10 membros facultativamente substituído;

$R^{14}$  e  $R^{15}$  são cada um independentemente hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_6$ ;

$R^{16}$  é halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido,  $-C(O)R^{21}$ ,  $-C(O)OR^{21}$ ,  $-OC(O)R^{21}$ ,  $-OC(O)OR^{21}$ ,  $-NR^{22}C(O)R^{23}$ ,  $-C(O)NR^{22}R^{23}$ ,  $-NR^{22}R^{23}$ , hidroxi, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-S(O)_k$ -alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_m$ arilo ou  $-(CH_2)_m$ heteroarilo, em que o grupo alcoxi é facultativamente substituído por até três grupos independentemente seleccionados de entre  $-NR^{14}R^{15}$ , halogéneo e  $-OR^{14}$ , e os grupos arilo e heteroarilo são facultativamente substituídos por até cinco grupos

independentemente seleccionados de entre halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido,  $-C(O)R^{24}$ ,  $-C(O)OR^{24}$ ,  $-OC(O)OR^{24}$ ,  $-NR^{25}C(O)R^{26}$ ,  $-C(O)NR^{25}R^{26}$ ,  $-NR^{25}R^{26}$ , hidroxí, alquilo  $C_1-C_6$  e alcoxi  $C_1-C_6$ ;

$R^{17}$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , alcenilo  $C_3-C_6$  ou um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, alcenilo e heterocíclico são facultativamente substituídos por até três substituintes independentemente seleccionados de entre grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros facultativamente substituído, heteroarilo de 5 ou 6 membros facultativamente substituído,  $-OR^{27}$ ,  $-S(O)_nR^{27}$ ,  $-NR^{27}R^{28}$ ,  $-CONR^{27}R^{28}$ , halogéneo e ciano;

$R^{18}$  é hidrogénio,  $-C(O)OR^{29}$ ,  $-C(O)NHR^{29}$  ou  $-C(O)CH_2NO_2$ ;

$R^{19}$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_4$  facultativamente substituído por hidroxí ou alcoxi  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , ou fenilo ou benzilo facultativamente substituídos;

$R^{20}$  é halogéneo, alquilo  $C_1-C_4$ , tioalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH$ -alquilo  $C_1-C_4$  ou  $-N$ (alquilo  $C_1-C_4$ )<sub>2</sub>;

$R^{21}$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_{10}$ ,  $-(CH_2)_p$ arilo ou  $-(CH_2)_p$ heteroarilo;

$R^{22}$  e  $R^{23}$  são cada um independentemente hidrogénio,  $-OR^{14}$ , alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_q$ arilo ou  $-(CH_2)_q$ heterociclilo;

$R^{24}$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_{10}$ ,  $-(CH_2)_r$ arilo ou  $-(CH_2)_r$ heteroarilo;

$R^{25}$  e  $R^{26}$  são cada um independentemente hidrogénio,  $-OR^{14}$ , alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_s$ arilo ou  $-(CH_2)_s$ heterociclilo;

$R^{27}$  e  $R^{28}$  são cada um independentemente hidrogénio, alquilo  $C_1-C_4$  ou (alcoxi  $C_1-C_4$ )alquilo  $C_1-C_4$ ;

$R^{29}$  é hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_6$  facultativamente substituído por até três grupos independentemente seleccionados de entre halogéneo, alcoxi  $C_1-C_4$ ,  $-OC(O)$ -alquilo  $C_1-C_6$  e  $-OC(O)O$ -alquilo  $C_1-C_6$ ;

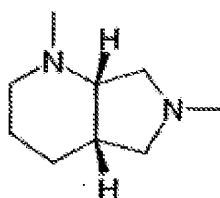
$R^{30}$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , fenilo ou benzilo facultativamente substituído, acetilo ou benzoílo;

$R^{31}$  é hidrogénio ou  $R^{20}$ , ou  $R^{31}$  e  $R^{19}$  estão ligados para formarem o radical divalente  $-O(CH_2)_2-$  ou  $-(CH_2)_t-$ ;

X é  $-U(CH_2)_vB-$ ,  $-U(CH_2)_v-$  ou um grupo seleccionado de entre:



e



U e B são independentemente um radical divalente seleccionado de entre  $-N(R^{30})-$ ,  $-O-$ ,  $-S(O)_z-$ ,  $-N(R^{30})C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^{30})-$  e  $-N[C(O)R^{30}]-$ ;

W é  $-C(R^{31})-$  ou um átomo de azoto;

d é um inteiro de 2 a 6;

e é um inteiro de 2 a 4;

f, g, h, m, p, q, r e s são cada um independentemente inteiros de 0 a 4;

i é um inteiro de 1 a 6;

j, k, n e z são cada um independentemente inteiros de 0 a 2;

t é 2 ou 3;

v é um inteiro de 1 a 8;

e seus derivados farmaceuticamente aceitáveis.

O termo "farmaceuticamente aceitável" conforme aqui usado significa um composto que é adequado para uso farmacêutico. Os sais e solvatos de compostos da invenção que são adequados para uso em medicina são aqueles em que o contra-íão ou solvente associado é farmaceuticamente aceitável. Contudo, os sais e solvatos tendo contra-íões ou solventes associados não farmaceuticamente aceitáveis estão dentro do âmbito e alcance da presente invenção, por exemplo, para uso como intermediários na preparação de outros compostos da invenção e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

O termo "derivado farmaceuticamente aceitável" conforme aqui usado significa qualquer sal, solvato ou pró-droga farmaceuticamente aceitável, e. g., éster, de um composto da invenção, o qual após a administração ao recipiente é capaz de proporcionar (directa ou indirectamente) um composto da invenção, ou um seu metabolito activo ou resíduo. Tais derivados são reconhecíveis pelos peritos na técnica, sem muito grande experimentação. Contudo, é feita referência ao ensinamento de *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 5ª Edição, Vol 1: "Principles

and Practice", o que é aqui incorporado por referência à extensão do ensinamento de tais derivados. Os derivados farmacêuticamente aceitáveis preferidos são sais, solvatos, ésteres, carbamatos e ésteres fosfatos. Particularmente, os derivados farmacêuticamente aceitáveis preferidos são sais, solvatos e ésteres. Os derivados farmacêuticamente aceitáveis mais preferidos são sais e ésteres, em particular sais.

Os compostos da presente invenção podem estar na forma de e/ou podem ser administrados na forma de um sal farmacêuticamente aceitável. Para uma revisão sobre sais adequados ver Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **66** (1977) 1-19.

Tipicamente, um sal farmacêuticamente aceitável pode ser prontamente preparado usando um ácido ou base desejado conforme apropriado. O sal pode ser precipitado da solução e ser recolhido por filtração ou pode ser recuperado por evaporação do solvente. Por exemplo, uma solução aquosa de um ácido tal como ácido clorídrico pode ser adicionada a uma suspensão aquosa de um composto de fórmula (I) e a mistura resultante evaporada até à secura (liofilizada) para se obter o sal de adição de ácido na forma de um sólido. Alternativamente, um composto de fórmula (I) pode ser dissolvido num solvente adequado, por exemplo um álcool tal como isopropanol, e o ácido pode ser adicionado no mesmo solvente ou noutro solvente adequado. O sal de adição de ácido resultante pode em seguida ser precipitado directamente, ou por adição de um solvente

menos polar tal como éter diisopropílico ou hexano, e isolado por filtração.

Os sais de adição adequados são formados a partir de ácidos inorgânicos ou orgânicos os quais formam sais não tóxicos e os exemplos são hidrocloreto, hidrobrometo, hidriodeto, sulfato, bissulfato, nitrato, fosfato, hidrogenofosfato, acetato, trifluoroacetato, maleato, malato, fumarato, lactato, tartarato, citrato, formato, gluconato, succinato, piruvato, oxalato, oxaloacetato, trifluoroacetato, sacarato, benzoato, sulfonatos de alquilo ou arilo (e. g., metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato ou *p*-toluenossulfonato) e isotionato. Exemplos representativos incluem sais trifluoroacetato de formato, por exemplo os sais bis ou tris-trifluoroacetato e os sais mono ou diformato.

Os sais de base farmacêuticamente aceitáveis incluem saia de amônio, sais de metal alcalino tais como os de sódio e potássio, sais de metal alcalino-terroso tais como os de cálcio e magnésio e sais com bases orgânicas, incluindo sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, tais como isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclo-hexilamina e N-metil-D-glucamina.

Os compostos da invenção podem ter um centro não só básico mas também ácido e podem por conseguinte estar na forma de iões dipolares ou zwitteriões.



Os peritos na técnica de química orgânica apreciarão que muitos compostos orgânicos podem formar complexos com solventes nos quais eles reagem ou dos quais eles são precipitados ou cristalizados. Tais complexos são conhecidos como "solvatos". Por exemplo, um complexo com água é conhecido como um "hidrato". Os solvatos dos compostos da invenção estão dentro do âmbito e alcance da invenção. Os sais dos compostos de fórmula (I) podem formar solvatos (e. g., hidratos) e a invenção também inclui todos estes solvatos.

O termo "pró-droga" conforme aqui usado significa um composto que é convertido no interior do corpo, e. g. por hidrólise no sangue, à sua forma activa que tem efeitos médicos. As pró-drogas farmacêuticamente aceitáveis são descritas em T. Higuchi e W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A. C. S. *Symposium Series*, Vol. 14, em *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, 1987, e em D. Fleisher, S. Ramon e H. Barbra, "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrgs", in *Advanced Drug Delivery Reviews*, **19(2)** (1996) 115-130, cada um dos quais é aqui incorporado por referência.

As pró-drogas são quaisquer agentes de suporte ligados de modo covalente que libertam um composto de estrutura (I) *in vivo* quando tal pró-droga é administrada a

um paciente. As pró-drogas são geralmente preparadas por modificação de grupos funcionais de uma maneira tal que a modificação é clivada, quer por manipulação de rotina quer *in vivo*, produzindo o composto progenitor. As pró-drogas incluem, por exemplo, compostos desta invenção em que grupos hidroxí, amina ou sulfidrilo estão ligados a qualquer grupo que, quando administrado a um paciente, cliva para formar os grupos hidroxí, amina ou sulfidrilo. Por conseguinte, exemplos representativos de pró-drogas incluem (mas sem constituir limitação) derivados acetato, formato e benzoato de grupos funcionais álcool, sulfidrilo e amina dos compostos de estrutura (I). Além disso, no caso de um ácido carboxílico (-COOH), podem ser empregues ésteres, tais como ésteres de metilo, ésteres de etilo e semelhantes. Os ésteres podem ser activos por si próprios e/ou ser hidrolizáveis sob condições *in vivo* no corpo humano. Grupos ésteres hidrolizáveis *in vivo* farmacêuticamente aceitáveis adequados incluem os que se desagregam prontamente no corpo humano para deixar o ácido progenitor ou seu sal.

As referências daqui em diante a um composto de acordo com a invenção incluem não só compostos de fórmula (I) mas também seus derivados farmacêuticamente aceitáveis.

Com respeito a estereoisómeros, os compostos de estrutura (I) têm mais do que um átomo de carbono assimétrico. Na fórmula geral (I) conforme desenhada, a ligação em forma de cunha indica que a ligação está acima

do plano do papel. A ligação com linhas quebradas indica que a ligação está abaixo do plano do papel.

Será apreciado que os substituintes no macrólido também podem ter um ou mais átomos de carbono assimétricos. Por conseguinte, os compostos de estrutura (I) podem ocorrer na forma de enantiómeros individuais ou diastereómeros. Todas estas formas isoméricas estão incluídas na presente invenção, incluindo as suas misturas.

Onde um composto da invenção contém um grupo alcenilo, o isomerismo *cis* (*Z*) e *trans* (*E*) pode também ocorrer. A presente invenção inclui os estereoisómeros individuais do composto da invenção e, onde apropriado, as suas formas tautoméricas individuais, conjuntamente com as suas misturas.

A separação de diastereoisómeros ou isómeros *cis* e *trans* pode ser alcançada por técnicas convencionais, e. g. por cristalização fraccionada, cromatografia ou H.P.L.C... Uma mistura estereoisomérica do agente também pode ser preparada a partir de um intermediário opticamente puro correspondente ou por resolução, tal como H.P.L.C., da mistura correspondente usando um suporte quiral adequado ou por cristalização fraccionada dos sais diastereoisoméricos formados por reacção da mistura correspondente com um ácido ou base opticamente activo adequado, conforme apropriado.

Os compostos de estrutura (I) podem estar em

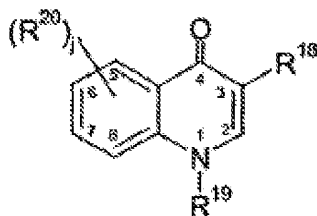
forma cristalina ou amorfa. Além disso, algumas das formas cristalinas dos compostos de estrutura (I) podem existir na forma de polimorfos, os quais estão incluídos na presente invenção.

Os compostos em que  $R^2$  representa um grupo de protecção de hidroxilo são em geral intermediários para a preparação de outros compostos de fórmula (I).

Quando o grupo  $OR^2$  é um grupo hidroxilo protegido este é convenientemente um grupo éter ou aciloxi. Exemplos de grupos éter particularmente adequados incluem aqueles em que  $R^2$  é um trialquilsililo (isto é trimetilsililo). Quando o grupo  $OR^2$  representa um grupo aciloxi, então exemplos de grupos  $R^2$  adequados incluem acetilo ou benzoílo.

$R^6$  é hidrogénio ou flúor. Contudo, será apreciado que quando A é  $-C(O)NH-$  ou  $-CH_2-N(R^7)-$ ,  $R^6$  é hidrogénio.

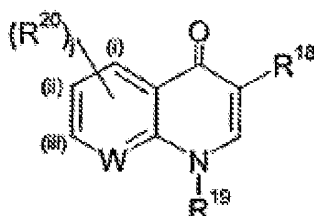
Quando  $R^{11}$  é um grupo heterocíclico tendo a seguinte estrutura:



o referido heterociclilo está ligado na posição 5, 6, 7 ou 8 ao grupo X conforme acima definido. Numa forma de

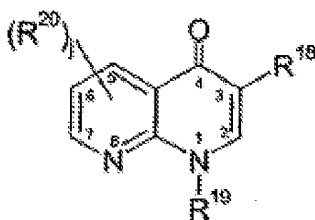
realização, o grupo heterocíclico está ligado na posição 6 ou 7. Numa outra forma de realização, o heterocíclico está ligado na posição 5 ou 8. Quando presente, o grupo ou grupos  $R^{20}$  podem estar ligados em qualquer posição no anel. Numa forma de realização, um grupo  $R^{20}$  está ligado na posição 6 ou 7.

Quando  $R^{11}$  é um grupo heterocíclico tendo a estrutura seguinte:



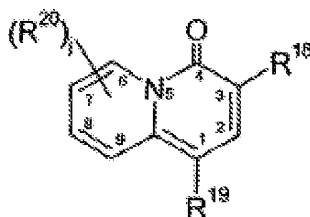
em que W é  $-C(R^{31})-$  onde  $R^{31}$  é  $R^{20}$  ou  $R^{31}$  e  $R^{19}$  estão ligados para formar o radical bivalente  $-O(CH_2)_2-$  ou  $-(CH_2)_t-$ , o referido grupo heterocíclico está ligado na posição (i), (ii) ou (iii) ao grupo X conforme acima definido. Numa forma de realização, o heterocíclico está ligado na posição (i). Numa outra forma de realização, o heterocíclico está ligado na posição (ii) ou (iii).

Quando  $R^{11}$  é um grupo heterocíclico tendo a estrutura seguinte:



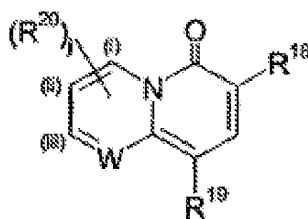
o referido heterocíclico está ligado na posição 5, 6 ou 7 ao grupo X conforme acima definido. Numa forma de realização, o grupo heterocíclico está ligado na posição 6 ou 7. Numa outra forma de realização, o heterocíclico está ligado na posição 5. O grupo ou grupos  $R^{20}$  podem estar ligados em qualquer posição no anel. Numa forma de realização, o grupo  $R^{20}$  está ligado na posição 6.

Quando  $R^{11}$  é um grupo heterocíclico tendo a estrutura seguinte:



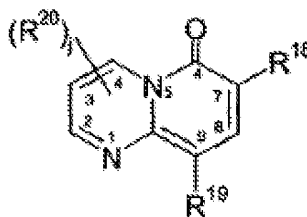
o referido heterocíclico está ligado na posição 6, 7, 8 ou 9 ao grupo X conforme acima definido. Numa forma de realização, o heterocíclico está ligado na posição 7 ou 8. Numa outra forma de realização, o heterocíclico está ligado na posição 6 ou 9.

Quando  $R^{11}$  é um grupo heterocíclico tendo a estrutura seguinte:



em que W é  $-C(R^{31})-$  onde  $R^{31}$  é  $R^{20}$  ou  $R^{31}$  e  $R^{19}$  estão ligados para formar o radical bivalente  $-O(CH_2)_2-$  ou  $-(CH_2)_t-$ , o referido grupo heterocíclico está ligado na posição (i), (ii) ou (iii) ao grupo X conforme acima definido. Numa forma de realização, o heterocíclico está ligado na posição (i). Numa outra forma de realização, o heterocíclico está ligado na posição (ii) ou (iii).

Quando  $R^{11}$  é um grupo heterocíclico tendo a estrutura seguinte:



o referido heterocíclico está ligado na posição 2, 3 ou 4 ao grupo X conforme acima definido. Numa forma de realização, o grupo heterocíclico está ligado na posição 2 ou 3. Numa outra forma de realização, o heterocíclico está ligado na posição 4.

O termo "alquilo" conforme aqui usado como um grupo ou uma parte de um grupo refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada contendo o número especificado de átomos de carbono. Por exemplo, alquilo  $C_1-C_{10}$  significa um alquilo linear ou ramificado contendo pelo menos 1, e quando muito 10, átomos de carbono. Exemplos de "alquilo" conforme aqui usado incluem, mas sem constituir limitação, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo,

*n*-pentilo, isobutilo, isopropilo, *t*-butilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo e decilo. É preferido um grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, por exemplo metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo ou *t*-butilo.

O termo "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>" conforme aqui usado refere-se a um anel hidrocarboneto monocíclico não aromático de 3 a 7 átomos de carbono tal como, por exemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo ou ciclo-heptilo.

O termo "alcoxi" conforme aqui usado refere-se a um grupo alcoxi de cadeia linear ou ramificada contendo o número especificado de átomos de carbono. Por exemplo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> significa um alcoxi linear ou ramificado contendo pelo menos 1, e quando muito 6, átomos de carbono. Exemplos de "alcoxi" conforme aqui usado incluem, mas sem constituir limitação, metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi, 2-metilprop-1-oxi, 2-metilprop-2-oxi, pentoxi e hexiloxi. É preferido um grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, por exemplo, metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi ou 2-metilprop-2-oxi.

O termo "alcenilo" conforme aqui usado como um grupo ou uma parte de um grupo refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada contendo o número especificado de átomos de carbono e contendo pelo menos uma ligação dupla. Por exemplo, o termo "alcenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" significa um alcenilo linear ou ramificado contendo pelo



menos 2, e quando muito 6, átomos de carbono e contendo pelo menos uma ligação dupla. De modo semelhante, o termo "alcenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" significa um alcenilo linear ou ramificado contendo pelo menos 3, e na maioria 6, átomos de carbono e contendo pelo menos uma ligação dupla. Exemplos de "alcenilo" conforme aqui usado incluem, mas sem constituir limitação, etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, 3-hexenilo e 1,1-dimetilbut-2-enilo. Será apreciado que em grupos da forma -O-alcenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, estando a dupla ligação preferivelmente não adjacente ao oxigênio.

O termo "alcinilo" conforme aqui usado como um grupo ou uma parte de um grupo refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada contendo o número especificado de átomos de carbono e contendo pelo menos uma ligação tripla. Por exemplo, o termo "alcinilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" significa um alcinilo linear ou ramificado contendo pelo menos 3, e quando muito 6, átomos de carbono contendo pelo menos uma ligação tripla. Exemplos de "alcinilo" conforme aqui usado incluem, mas sem constituir limitação, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo e 3-metil-1-butinilo.

O termo "arilo" conforme aqui usado refere-se a uma porção carbocíclica aromática tal como fenilo, bifenilo ou naftilo.

O termo "heteroarilo" conforme aqui usado, a

menos que definido de outra maneira, refere-se a um heterociclo aromático de 5 a 10 membros, tendo pelo menos um heteroátomo seleccionado de entre azoto, oxigénio e enxofre, e contendo pelo menos 1 átomo de carbono, incluindo sistemas em anel não só mono mas também bicíclico. Exemplos de anéis heteroarilo incluem, mas sem constituir limitação, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolino, benzimidazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, 1,3-benzodioxazolilo, indolilo, benzotiazolilo, furilpiridina, oxazolopiridilo e benzotiofenilo.

O termo "heteroarilo de 5 ou 6 membros" conforme aqui usado como um grupo ou uma parte de um grupo refere-se a um heterociclo aromático de 5 ou 6 membros contendo pelo menos um heteroátomo independentemente seleccionado de entre oxigénio, azoto e enxofre. Os exemplos incluem, mas sem constituir limitação, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo e triazinilo.

O termo "heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 membros" conforme aqui usado como um grupo ou uma parte de um grupo refere-se a quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolino, benzofuranilo, benzimida-

zolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, 1,3-benzodioxazolilo, indolilo, benzotiazolilo, furilpiridina, oxazolopiridilo e benzotiofenilo.

O termo "heterociclilo" conforme aqui usado, a menos que definido de outra maneira, refere-se a um anel hidrocarboneto insaturado, saturado ou não aromático de três a dez membros monocíclico ou bicíclico contendo pelo menos um heteroátomo seleccionado de entre oxigénio, azoto e enxofre. Preferivelmente, o anel heterociclilo tem cinco ou seis átomos no anel. Exemplos de grupos heterociclilo incluem, mas sem constituir limitação, pirrolidinilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidrotiofenilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolino, tetra-hidropiranilo e tiomorfolino.

O termo "grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros" conforme aqui usado como um grupo ou uma parte de um grupo refere-se a um anel hidrocarboneto saturado de 5 ou 6 membros monocíclico contendo pelo menos um heteroátomo independentemente seleccionado de entre oxigénio, azoto e enxofre. Exemplos de tais grupos heterociclilo incluem, mas sem constituir limitação, pirrolidinilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidrotiofenilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolino, tetra-hidropiranilo e tiomorfolino.

O termo "halogéneo" diz respeito a um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo.

Os termos "fenilo facultativamente substituído", "fenilo ou benzilo facultativamente substituído", "heteroarilo de 5 ou 6 membros facultativamente substituído", "heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 membros facultativamente substituído" ou "grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros facultativamente substituído" conforme aqui usado refere-se a um grupo que é substituído por 1 a 3 grupos seleccionados de entre halogéneo, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , hidroxil, nitro, ciano, amino, (alquil  $C_1-C_4$ )-amino ou (di-alquil  $C_1-C_4$ )-amino, fenilo e heteroarilo de 5 ou 6 membros.

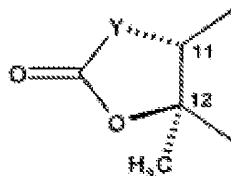
Numa forma de realização, A é  $-C(O)-$ ,  $-C(O)NH-$ ,  $-NHC(O)-$ ,  $-N(R^7)-CH_2-$ ,  $-CH_2-N(R^7)-$  ou  $-CH(NR^8R^9)-$ . Numa outra forma de realização, A é  $-C(O)-$ ,  $-C(O)NH-$ ,  $-NHC(O)-$ ,  $-CH_2-N(R^7)-$ ,  $-CH(NR^8R^9)-$  ou  $-C(=NR^{10})-$ . Numa forma de realização adicional, A é  $-C(O)-$ ,  $-C(O)NH-$ ,  $-NHC(O)-$ ,  $-CH_2-N(R^7)-$  ou  $-CH(NR^8R^9)-$ . Exemplos representativos de A incluem  $-C(O)-$  e  $-N(R^7)-CH_2-$ . Em particular, A é  $-C(O)-$ .

Um exemplo representativo de  $R^2$  é hidrogénio.

Exemplos representativos de  $R^3$  incluem hidrogénio e alquilo  $C_1-C_4$ , por exemplo hidrogénio e metilo. Em particular,  $R^3$  é metilo.

Numa forma de realização,  $R^4$  e  $R^5$  são hidroxil. Alternativamente,  $R^4$  e  $R^5$  tomados em conjunto com os átomos

intervenientes foram um grupo cíclico tendo a seguinte estrutura:

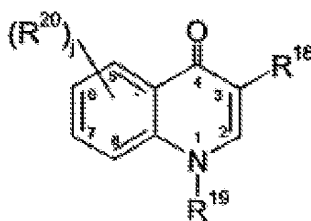


em que Y é um radical bivalente seleccionado de entre -O- e -N(R<sup>13</sup>)-.

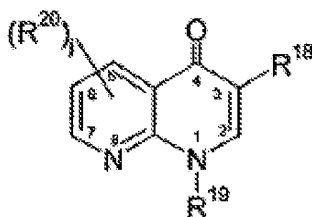
Um exemplo representativo de R<sup>6</sup> é hidrogénio.

Um exemplo representativo de R<sup>7</sup> é alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por exemplo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, em particular metilo.

Numa forma de realização, R<sup>11</sup> inclui grupos heterocíclicos tendo as seguintes estruturas:

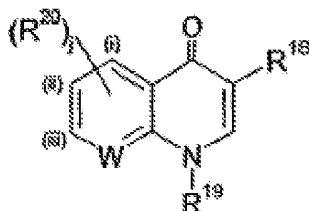


e

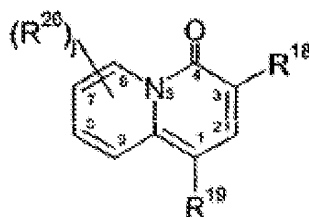


em que o grupo heterocíclico está ligado na posição 6 ou 7

ao grupo X conforme acima definido; tendo os grupos heterocíclicos a estrutura seguinte:

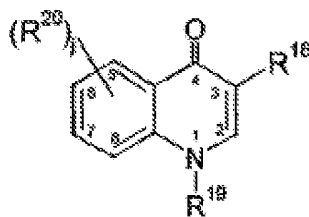


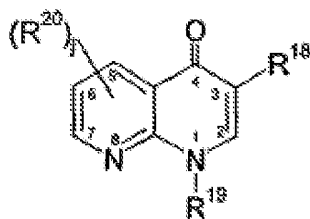
em que W é  $-C(R^{31})-$  e  $R^{31}$  e  $R^{19}$  estão ligados para formarem o radical bivalente  $-(CH_2)_t-$ , e o heterocíclico está ligado na posição (ii) ou (iii) ao grupo X conforme acima definido; tendo os grupos heterocíclicos a estrutura seguinte:



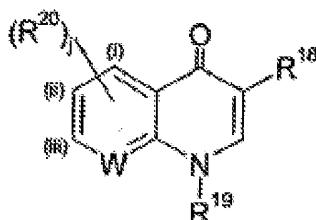
o heterocíclico está ligado na posição 7 ou 8 ao grupo X conforme acima definido.

Exemplos representativos de  $R^{11}$  incluem grupos heterocíclicos tendo as seguintes estruturas:



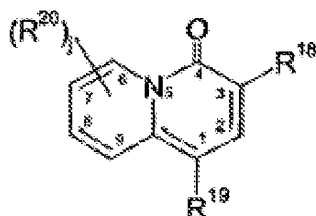


em que o grupo heterocíclico está ligado na posição 6 ou 7 ao grupo X conforme acima definido; tendo os grupos heterocíclicos a estrutura seguinte:



em que W é  $-C(R^{31})-$  e  $R^{31}$  e  $R^{19}$  estão ligados para formarem o radical bivalente  $-(CH_2)_t-$ , e o heterocíclico está ligado na posição (ii) ou (iii) ao grupo X conforme acima definido.

Um exemplo representativo adicional de  $R^{11}$  é um grupo heterocíclico tendo a seguinte estrutura:



o heterocíclico está ligado na posição 7 ou 8 ao grupo X conforme acima definido.

Numa forma de realização,  $R^{13}$  é hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_4$  substituído por um grupo seleccionado de entre fenilo facultativamente substituído, heteroarilo de 5 ou 6 membros facultativamente substituído e heteroarilo bicíclico condensado de 9 ou 10 membros facultativamente substituído. Exemplos representativos de  $R^{13}$  incluem hidrogénio e alquilo  $C_1-C_4$ , por exemplo hidrogénio e metilo.

Numa forma de realização,  $R^{18}$  é hidrogénio, hidrogénio,  $-C(O)OR^{29}$ ,  $-C(O)NHR^{29}$  ou  $(O)CH_2NO_2$ . Numa forma de realização adicional,  $R^{18}$  é  $-C(O)OR^{29}$ ,  $-C(O)NHR^{29}$  ou  $(O)CH_2NO_2$ . Um exemplo representativo de  $R^{18}$  é  $-C(O)OR^{29}$ , em que  $R^{29}$  é hidrogénio.

Exemplos representativos de  $R^{19}$  incluem alquilo  $C_1-C_4$ , em particular etilo, e cicloalquilo  $C_3-C_7$ , em particular ciclopropilo.

Numa forma de realização,  $R^{20}$  é halogéneo ou alquilo  $C_1-C_4$ . Exemplos representativos de  $R^{20}$  incluem alquilo  $C_1-C_4$ , em particular metilo.

Numa forma de realização,  $R^{29}$  é hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_6$  facultativamente substituído por até três grupos independentemente seleccionados de entre halogéneo, alcoxi  $C_1-C_4$ ,  $-OC(O)$ -alquilo  $C_1-C_6$  e  $-OC(O)O$ -alquilo  $C_1-C_6$ . Um exemplo representativo de  $R^{29}$  é hidrogénio.



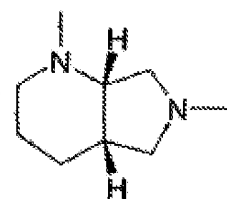
Exemplos representativos de  $R^{30}$  incluem hidrogénio e alquilo  $C_1-C_4$ , em particular hidrogénio e metilo.

Um exemplo representativo de  $R^{31}$  é hidrogénio, ou  $R^{31}$  e  $R^{19}$  estão ligados para formarem um radical divalente  $-(CH_2)_t-$ .

Numa forma de realização, X é  $-U(CH_2)_vB-$ ,  $-U(CH_2)_v-$  ou um grupo seleccionado de entre:



e



Numa forma de realização, X é  $-U(CH_2)_vB-$ ,  $-U(CH_2)_v-$  ou um grupo seleccionado de entre:

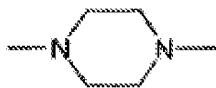


e

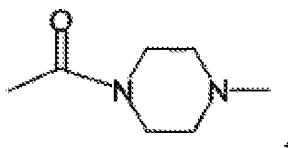


Exemplos representativos de X são  $-U(CH_2)_vB-$  e  $-U(CH_2)_v-$ .

Exemplos representativos adicionais de X são



e



Numa forma de realização, U e B são independentemente um radical divalente seleccionado de entre  $-N(R^{30})-$ ,  $-O-$ ,  $-S(O)_z-$  e  $-C(O)N(R^{30})-$ . Exemplos representativos de U e B incluem os radicais divalentes  $-N(R^{30})-$ ,  $-O-$  e  $-S(O)_z-$ . Um outro exemplo representativo de U e B é  $-C(O)N(R^{30})-$ .

Numa forma de realização, quando X é  $-U(CH_2)_vB-$ , U é seleccionado de entre os radicais divalentes  $-N(R^{30})-$  e  $-C(O)N(R^{30})-$  e B é seleccionado de entre os radicais divalentes  $-N(R^{30})-$ ,  $-O-$  e  $-S(O)_z-$ . Em particular, U é  $-N(R^{30})-$  e B é seleccionado de entre os radicais divalentes  $-N(R^{30})-$ ,  $-O-$  e  $-S(O)_z-$ . Por exemplo, U é  $-N(R^{30})-$  e B é seleccionado de entre os radicais divalentes  $-N(R^{30})-$  e  $-S(O)_z-$ .

Numa forma de realização, quando X é  $-U(CH_2)_v-$ , U é seleccionado de entre os radicais divalentes  $-N(R^{30})-$  e  $-O-$ . Por exemplo, U é  $-N(R^{30})-$ .

Exemplos representativos de Y incluem radicais divalentes -O- e  $-N(R^{13})-$ .

Exemplos representativos de d incluem 2 e 3.

Um exemplo representativo de t é 3.

Numa forma de realização, v é um inteiro desde 2 a 8. Um exemplo representativo de v é 2 a 4, em particular 2 ou 3.

Um exemplo representativo de z é 0.

Exemplos representativos de j incluem 0 e 1.

Deve ser entendido que a presente invenção cobre todas as combinações de grupos particulares e preferidos aqui descritos acima. Deve ser também entendido que a presente invenção abrange compostos de fórmula (I) nos quais um grupo particular ou parâmetro, por exemplo  $R^7$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ , k, m, n, p, q, r, s e z pode ocorrer mais do que uma vez. Em tais compostos será apreciado que cada grupo ou parâmetro é independentemente seleccionado dos valores listados.

Os compostos da invenção particularmente preferidos são:

11,12-carbonato de 4"-O-(2-{[2-(3-carboxi-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-7-ilamino)-etil]-metilamino}-etil)-6-O-metil-eritromicina A;

11,12-carbonato de 4"-O-(3-{[2-(3-carboxi-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-7-ilamino)etil]-metilamino}-propil)-6-O-metil-eritromicina A;

11,12-carbonato de 4"-O-{3-[2-(2-carboxi-1-oxo-6,7-di-hidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinoline-9-iloxi)-etilamino]-propil}-6-O-metil-eritromicina A;

11,12-carbonato de 4"-O-(3-{[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-il)propil]-metilamino}-propil)-6-O-metil-eritromicina A;

11,12-carbonato de 4"-O-(3-{[2-(3-carboxi-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-[1,8]naftiridin-7-ilamino)etil]-metilamino)-propil)-6-O-metil-eritromicina A;

e seus derivados farmaceuticamente aceitáveis.

Outros compostos particularmente preferidos da invenção são:

4"-O-{2-[2-(3-carboxi-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-[1,8]naftiridin-7-ilamino)etil]-metilamino}-etil}-6-O-metil-eritromicina A;

11,12-carbamato de 4"-O-{3-[[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-il)-propil]-metilamino]-propil}-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A;

11,12-carbamato de 4"-O-{3-[[2-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-ilsulfanil)-etil]-metilamino]-propil}-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A;

4"-O-{3-[2-(3-carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-ilamino)-etilcarbamoil]-propil}-azitromicina;

11,12-carbonato cíclico de 4"-O-{2-[2-(3-carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-7-ilamino)-etilamino]-etil}-azitromicina;

4"-O-{2-[2-(3-carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-ilamino)-etilamino]-etil}-azitromicina;

4"-O-{2-[2-(3-carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-7-ilamino)-etilamino]-etil}-azitromicina;

e seus derivados farmaceuticamente aceitáveis.

Os compostos de acordo com a invenção também exibem um largo espectro de actividade antimicrobiana, em particular actividade antibacteriana, contra uma larga gama de microorganismos patogénicos clínicos. Usando um teste de diluição serial em caldo de microtutilação padrão, foi verificado que os compostos da invenção exibem níveis úteis de actividade contra uma larga gama de microorganismos patogénicos. Em particular, os compostos da invenção podem ser activos contra estirpes de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Enterococcus faecalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Legionella pneumophila*. Os compostos da invenção podem também ser activos contra estirpes resistentes, por exemplo estirpes resistentes de eitromicina. Em particular, os

compostos da invenção podem ser activos contra estirpes resistentes a eritromicina de *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus*.

Os compostos da invenção podem por conseguinte ser usados para o tratamento de uma variedade de doenças causadas por microorganismos patogénicos, em particular bactérias, em seres humanos e animais. Será apreciado que a referência a tratamento inclui tratamento agudo ou profilaxia bem como o alívio de sintomas estabelecidos.

Por conseguinte, de acordo com um outro aspecto da presente invenção, nós proporcionamos um composto de fórmula (I) ou um seu derivado farmacêuticamente aceitável para uso em terapia.

De acordo com um outro aspecto da invenção, nós proporcionamos um composto de fórmula (I) ou um seu derivado farmacêuticamente aceitável para uso na terapia ou profilaxia de infecções microbianas sistémicas ou tópicas num indivíduo humano ou animal.

De acordo com um outro aspecto da invenção, nós proporcionamos o uso de um composto de fórmula (I) ou um seu derivado farmacêuticamente aceitável no fabrico de um medicamento para uso no tratamento ou profilaxia de infecções microbianas sistémicas ou tópicas num corpo humano ou animal.

De acordo com um outro aspecto da invenção, nós proporcionamos um método de tratamento do corpo humano ou animal não humano para combater infecções microbianas compreendendo a administração a um corpo com necessidade de tal tratamento de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) ou um seu derivado farmaceuticamente aceitável.

Ainda que seja possível que, para uso em terapia, um composto da invenção possa ser administrado na forma do produto químico em si, é preferível apresentar o ingrediente activo na forma de uma formulação farmacêutica, e. g. quando o agente está misturado com um excipiente, diluente ou agente de suporte farmacêutico seleccionado tendo em atenção a via de administração e a prática farmacêutica padrão.

Em concordância, num aspecto, a presente invenção proporciona uma composição ou formulação farmacêutica compreendendo pelo menos um composto da invenção ou um seu derivado farmaceuticamente aceitável em associação com um excipiente, diluente e/ou agente de suporte farmaceuticamente aceitável. O excipiente, diluente e/ou agente de suporte deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não deletério para o seu recipiente.

Num outro aspecto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo, como ingrediente activo, pelo menos um composto da invenção ou um seu

derivado farmaceuticamente aceitável em associação com um excipiente, diluente e/ou agente de suporte farmaceuticamente aceitável e, em particular, no tratamento de indivíduos humanos ou animais sofrendo de uma condição susceptível a melhoramento por um composto antimicrobiano.

Num outro aspecto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos da presente invenção e um excipiente, diluente e/ou agente de suporte farmaceuticamente aceitável (incluindo suas combinações).

É ainda proporcionado pela presente invenção um processo para a preparação de uma composição farmacêutica, processo esse que compreende a mistura de pelo menos um composto da invenção ou um seu derivado farmaceuticamente em conjunto com um excipiente, diluente e/ou agente de suporte farmaceuticamente aceitável.

Os compostos da invenção podem ser formulados para administração por um qualquer caminho conveniente para uso em medicina humana ou veterinária e a invenção por conseguinte inclui no seu âmbito ou alcance composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção adaptado para uso em medicina humana ou veterinária. Tais composições podem ser apresentadas para uso de uma maneira convencional com a ajuda de um ou mais excipientes, diluentes e/ou agentes de suporte adequados. Excipientes, diluentes e agentes de suporte para uso terapêutico são bem



conhecidos na técnica farmacêutica e são descritos, por exemplo, em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, A. R. Gennaro (ed.), Mack Publishing Co., 1985. A escolha do excipiente, diluente e/ou agente de suporte farmacêutico pode ser selecionada tendo em vista a via de administração pretendida e a prática farmacêutica padrão. As composições farmacêuticas podem compreender como ou em adição ao excipiente, diluente e/ou agente de suporte quaisquer ligante(s), lubrificante(s), agente(s) de suspensão, agente(s) de revestimento, agente(s) de solubilização adequados.

Conservantes, estabilizantes, tintas e mesmo agentes de aromatização podem ser proporcionados na composição farmacêutica. Exemplos de conservantes incluem benzoato de sódio, ácido sórbico e ésteres do ácido *p*-hidroxibenzóico. Antioxidante e agentes de suspensão também podem ser usados.

Para algumas formas de realização, os agentes da presente invenção também podem ser usados em combinação com uma ciclodextrina. As coclodextrinas são conhecidos por formarem complexos de inclusão e não inclusão com moléculas de droga. A formação de um complexo droga-ciclodextrina pode modificar a propriedade de solubilidade, velocidade de dissolução, biodisponibilidade e/ou estabilidade de uma molécula de droga. Os complexos droga-ciclodextrina são geralmente úteis para a maioria das formas de dosagem e vias de administração. Como alternativa à complexação

directa com a droga, a ciclodextrina pode ser usada como aditivo auxiliar, e. g., como agente de suporte, diluente ou solubilizante. As ciclodextrinas alfa, beta e gama são as mais comumente usadas e exemplos adequados estão descritos em WO 91/11172, WO 94/02518 e WO 98/55148.

Os compostos da invenção podem ser moídos usando procedimentos de moagem conhecidos tais como moagem a húmido para se obter um tamanho de partícula apropriado para a formação de comprimidos e para outros tipos de formulação. Preparações finamente divididas (nanoparticulados) dos compostos da invenção podem ser preparadas por processos conhecidos na técnica, por exemplo ver Pedido de Patente Internacional N° WO 02/00196 (SmithKline Beecham).

As vias de administração (entrega) incluem, mas sem constituir limitação, uma ou mais de entre: oral (e. g., na forma de um comprimido, cápsula ou como solução ingerível), tópica, mucosa (e. g., na forma de um spray nasal ou aerossol para inalação), nasal, parentérica (e. g., por uma forma injectável), gastrointestinal, intra-espinal, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, intra-uterina, intra-ocular, intradérmica, intracraniana, intratraqueal, intravaginal, intracerebroventricular, intracerebral, subcutânea, oftálmica (incluindo intravítrea ou intracamarária), transdérmica, rectal, bucal, epidural e sublingual.

Podem existir diferentes requisitos de composi-

ção/formulação dependendo dos diferentes sistemas de entrega. Para servir de exemplo, a composição farmacêutica da presente invenção pode ser formulada para ser entregue usando uma minibomba ou por uma via mucosa, por exemplo, na forma de um spray nasal ou aerossol para inalação ou solução ingerível, ou parentericamente em que a composição é formulada por uma forma injectável, para entrega, por, por exemplo, uma via intravenosa, intramuscular ou subcutânea. Alternativamente, a formulação pode ser desenhada para ser entregue por ambas as vias.

Onde o agente é para ser entregue mucosamente através da mucosa gastrointestinal, ele deverá ser capaz de permanecer estável durante o trânsito através do tracto gastrointestinal; por exemplo, deverá ser resistente a degradação proteolítica, estável a pH ácido e resistente aos efeitos detergentes da bÍlis.

Onde apropriado, as composições farmacêuticas podem ser administradas por inalação, na forma de um supositório ou pessário, topicamente na forma de uma loção, solução, creme, pomada ou pó muito fino, pelo uso de um penso para a pele, oralmente na forma de comprimidos contendo excipientes tais como amido ou lactose, ou em cápsulas ou óvulos quer isoladamente quer em mistura com excipientes, ou na forma de elixires, soluções ou suspensões contendo agentes de aromatização ou de coloração, ou eles podem ser injectados parentericamente, por exemplo, intravenosamente, intramuscularmente ou subcutâneamente.

Para administração parentérica, as composições podem ser melhor usadas na forma de uma solução aquosa estéril que pode conter outras substâncias, por exemplo sais suficientes ou monossacáridos para tornar a solução isotônica com o sangue. Para administração bucal ou sublingual, as composições podem ser administradas na forma de comprimidos ou pastilhas, as quais podem ser formuladas de uma maneira convencional.

Deve ser entendido que nem todos os compostos necessitam de ser administrados pela mesma via. Do mesmo modo, se a composição compreende mais do que um componente activo, então aqueles componentes podem ser administrados por diferentes vias.

As composições da invenção incluem aquelas numa forma especialmente formulada para uso parentérico, oral, bucal, rectal, tópico, por implante, oftálmico, nasal ou genito-urinário. Para algumas aplicações, os agentes da presente invenção são entregues sistemicamente (tal como oralmente, bucalmente, sublingualmente), mais preferivelmente oralmente. Por isso, preferivelmente o agente está numa forma que é adequada para entrega oral.

Se o composto da presente invenção é administrado parentericamente, então os exemplos de tal administração incluem uma ou mais de entre: administrando intravenosamente, intra-arterialmente, intraperitonealmente, intratecalmente, intraventricularmente, intra-uretralmente,

intra-esternamente, intracranialmente, intramuscularmente ou subcutaneamente o agente; e/ou pelo uso de técnicas de infusão.

Para administração parentérica, o composto é melhor usado na forma de uma solução aquosa estéril que pode conter outras substâncias, por exemplo, sais ou glucose suficientes para tornar a solução isotónica com o sangue. As soluções aquosas deverão ser adequadamente tamponadas (preferivelmente a um pH entre 3 e 9), se necessário. A preparação de formulações parentéricas adequadas sob condições estéreis é prontamente conseguida por técnicas farmacêuticas padrão bem conhecidas dos peritos na técnica.

Os compostos de acordo com a invenção podem ser formulados para uso em medicina humana ou veterinária por injeção (e. g. por injeção ou infusão de bolo intravenoso ou vias intramuscular, subcutânea ou intratecal) e podem ser apresentados em forma de dosagem unitária, em ampolas ou outros recipientes de dose unitária, ou recipientes multi-dose, se necessário com um conservante adicionado. As composições para injeção podem estar na forma de suspensões, soluções ou emulsões, em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter agentes de formulação tais como agentes de suspensão, estabilização, solubilização e/ou de dispersão. alternativamente, o ingrediente activo pode estar em forma de pó estéril para reconstituição com um veículo adequado, e. g. água estéril livre de pirogénios, antes do uso.

Os compostos da invenção podem ser administrados (e. g. oralmente ou topicamente) na forma de comprimidos, cápsulas, óvulos, elixires, soluções ou suspensões, os quais podem conter agentes de aromatização ou coloração, para aplicações de libertação imediata, retardada, modificada, sustentada, pulsada ou controlada.

Os compostos da invenção também podem ser apresentados para uso humano ou veterinário numa forma adequada para administração oral ou bucal, por exemplo na forma de soluções, géis, xaropes, lavagens ou suspensões para a boca ou um pó para constituição com água ou outro veículo adequado antes do uso, facultativamente com agentes de aromatização ou de coloração. Também podem ser usadas composições sólidas tais como comprimidos, cápsulas, comprimidos para dissolver na boca, pastilhas, pílulas, bolos, pó, pastas, grânulos, balas pequenas ou preparações de pré-mistura. As composições sólidas e líquidas para uso oral podem ser preparadas de acordo com métodos bem conhecidos na técnica. Tais composições também podem conter um ou mais agentes de suporte e excipientes farmacologicamente aceitáveis, os quais podem estar em forma líquida ou sólida.

Os comprimidos podem conter excipientes tais como celulose microcristalina, lactose, citrato de sódio, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico e glicina, desintegrantes tais como amido (preferivelmente amido de

milho, batata ou tapioca), glicolato de amido e sódio, croscarmelose sódica e certos silicatos complexos e ligantes de granulação tais como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), hidroxipropilcelulose (HPC), sacarose, gelatina e acácia.

Adicionalmente, agentes de lubrificação tais como estearato de magnésio, ácido esteárico, beenato de glicerilo e talco podem ser incluídos.

Composições sólidas de um tipo semelhante também podem ser empregues como agentes de enchimento em cápsulas de gelatina. Os excipientes preferidos a este respeito incluem lactose, amido, uma celulose, açúcar de leite ou polietilenoglicóis de alta massa molecular. Para suspensões aquosas e/ou elixires, o agente pode ser combinado com vários agentes adoçantes ou aromatizantes, matéria corante ou tintas, com agentes de emulsificação e/ou de suspensão e com diluentes tais como água, etanol, propilenoglicol e glicerina, e suas combinações.

Os compostos da invenção também podem ser administrados oralmente em medicina veterinária na forma de um remédio líquido tal como uma solução, suspensão ou dispersão do ingrediente activo em conjunto com um agente de suporte ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

Os compostos da invenção também podem, por exemplo, ser formulados como supositórios e. g. contendo

bases de supositório convencionais para uso em medicina humana ou veterinária, ou como pessários e. g. contendo bases de pessário convencionais.

OS compostos de acordo com a invenção podem ser formulados para administração tópica, para uso em medicina humana ou veterinária, na forma de pomadas, cremes, géis, hidrogéis, loções, soluções, champôs, pós (incluindo spray ou pós finos), pessários, tampões, sprays, banhos de mergulho, aerossóis, gotas ((e. g. gotas para o olho, ouvido ou nariz) ou derrames.

Para aplicação tópica à pele, o agente da presente invenção pode ser formulado na forma de uma pomada adequada contendo o composto activo suspenso ou dissolvido, por exemplo, numa mistura com um ou mais do seguinte: óleo mineral, petrolato líquido, petrolato branco, propileno-glicol, composto polioxietileno-polioxipropileno, cera de emulsificação e água.

Alternativamente, pode ser formulado na forma de uma loção ou creme adequados, suspensos ou dissolvidos em, por exemplo, uma mistura de um ou mais do material seguinte: óleo mineral, monostearato de sorbitano, um poli-etilenoglicol, para fina líquida, polissorbato 60, cera de ésteres de cetilo, álcool cetearílico, 2-ctildodecanol, álcool benzílico e água.

Os compostos também podem ser administrados der-



micamente ou transdermicamente, por exemplo, pelo uso de um penso para a pele.

Para uso oftálmico, os compostos podem ser formuladas como suspensões micronizadas em salina isotónica, de pH ajustado, estéril, ou, preferivelmente, na forma de soluções em salina isotónica, de pH ajustado, estéril, facultativamente em combinação com um conservante tal como um cloreto de benzalcónio. Alternativamente, eles podem ser formulados numa pomada tal como petrolato.

Conforme indicado, o composto da presente invenção pode ser administrado intranasalmente ou por inalação e é convenientemente entregue na forma de um inalador de pó seco ou numa apresentação em spray de aerossol a partir de um recipiente, bomba, spray ou nebulizador pressurizado com o uso de um propulsor adequado, e. g. diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, um hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134AT''') ou 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA), dióxido de carbono ou outro gás adequado. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser determinada proporcionando uma válvula para entregar uma quantidade medida. O recipiente, bomba, spray ou nebulizador pressurizado pode conter uma solução ou suspensão do composto activo, e. g. usando uma mistura de etanol e o propulsor como solvente, o qual pode adicionalmente conter um lubrificante, e. g. trioleato de sorbitano.

Cápsulas e cartuchos (feitos, por exemplo, de gelatina) para uso num inalador ou insuflador podem ser formulados para conter uma mistura em pó do composto e uma base de pó adequada tal como lactose ou amido.

Para administração tópica por inalação, os compostos de acordo com a invenção podem ser entregues para uso em medicina humana ou veterinária via um nebulizador.

Os composto da presente invenção também podem ser usados em combinação com outros agentes terapêuticos. A invenção proporciona, por conseguinte, num outro aspecto, uma combinação compreendendo um composto da invenção ou um seu derivado farmacologicamente aceitável em conjunto com um outro agente terapêutico.

Quando um composto da invenção ou um seu derivado farmacologicamente aceitável é usado em combinação com um segundo agente terapêutico activo contra o mesmo estado de doença, a dose de cada composto pode diferir daquelas quando o composto é usado isolado. As doses apropriadas serão prontamente apreciadas pelos peritos na técnica. Será apreciado que a quantidade de um composto da invenção requerida para uso no tratamento variará com a natureza da condição a ser tratada e da idade e condição do paciente e estará por fim à discrição do médico ou veterinário que assiste. Os compostos da presente invenção podem ser usados por exemplo para administração tópica com outros ingredientes activos tais como corticosteróides ou anti-fúngicos conforme apropriado.

As combinações acima referidas podem ser convenientemente apresentadas para uso na forma de uma formulação farmacêutica e, por conseguinte, formulações farmacêuticas compreendendo uma combinação conforme acima definida em conjunto com um agente de suporte ou excipiente farmacêuticamente aceitável compreendem um outro aspecto da invenção. Os componentes individuais de tais combinações podem ser administrados quer sequencialmente quer simultaneamente em separado ou combinados em formulações farmacêuticas por qualquer via conveniente.

Quando a administração é sequencial, quer o composto da invenção quer o segundo agente terapêutico pode ser administrado primeiro. Quando a administração é simultânea, a combinação pode ser administrada ou na mesma ou em composição farmacêutica diferente.

Quando combinados na mesma formulação, será apreciado que os dois compostos devem ser estáveis e compatíveis um com o outro e com os outros componentes da formulação. Quando formulados separadamente eles podem ser proporcionados em qualquer formulação convencional, convenientemente numa maneira tal como são conhecidas para tais compostos na técnica.

As composições podem conter desde 0,01-10%, mais preferivelmente 0,01-1% do material activo.

Tipicamente, um médico determinará a dosagem actual que estará mais adequada para um sujeito individual. O nível de dose e a frequência de dosagem específicos para qualquer indivíduo particular podem ser variados e dependerão de uma variedade de factores incluindo a actividade do composto específico empregue, a estabilidade metabólica e raio de acção daquele composto, a idade, massa corporal, saúde geral, sexo, dieta, modo e tempo de administração, velocidade de excreção, combinação de droga, a severidade da condição particular e a terapia suportada pelo indivíduo.

Para administração oral e parentérica humanos, o nível de dosagem diária do agente pode ser em doses únicas ou divididas.

Para administração sistémica, a dose empregue para tratamento de um humano adulto estará no intervalo de 2-100 mg/kg de massa corporal, preferivelmente 5-60 mg/kg de massa corporal, que pode ser administrada em 1 a 4 doses diárias, por exemplo, dependendo da via de administração e da condição do paciente. Quando a composição compreende unidades de dosagem, cada unidade preferivelmente contém 200 mg a 1 g de ingrediente activo. A duração do tratamento será ditada pela velocidade da resposta mais do que pelo número arbitrário de dias.

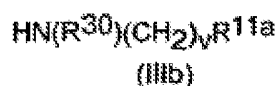
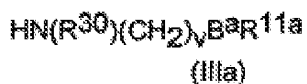
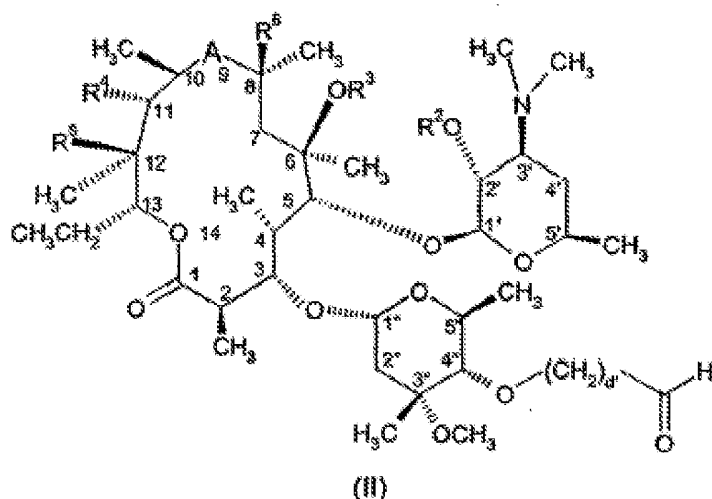
Os compostos de fórmula geral (I) e seus sais podem ser preparados pelos métodos gerais delineados daqui em diante, constituindo os referidos métodos um outro

aspecto da invenção. Na descrição seguinte, os grupos  $R^1$  a  $R^{33}$ , A, B, X, Y, U, W, d, e, f, g, h, i, j, k, m, n, p, q, r, s, t, v, w e z têm os significados definidos para os compostos de fórmula (I) a menos que indicado de maneira diferente.

Os grupos  $R^{11a}$ ,  $B^aR^{11a}$  e  $X^aR^{11a}$  são  $R^{11}$ ,  $BR^{11}$  e  $XR^{11}$  conforme definidos para a fórmula (I) ou grupos conver-tíveis a  $R^{11}$ ,  $BR^{11}$  e  $XR^{11}$ . A conversão de tais grupos cresce tipicamente se um grupo de protecção for necessário durante as reacções descritas abaixo. Uma discussão compreensiva das vias nas quais tais grupos podem ser protegidos e métodos para a clivagem dos derivados protegidos resul-tantes é dada, por exemplo, por T. W. Greene e P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2<sup>a</sup> ed., John Wiley & Son, Inc., 1991, e por P. J. Kocienski in *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, 1994, os quais são aqui incorporados por referência. Exemplos de grupos de protecção de amino adequados incluem grupos de protecção do tipo acilo (e. g. formilo, trifluoroacetilo e acetilo), grupos de protecção do tipo uretano aromático (e. g. benziloxicarbonilo (Cbz) e Cbz substituído, e 9-fluore-nilmetoxicarbonilo (Fmoc)), grupos de protecção de uretano alifático (e. g. *t*-butiloxicarbonilo (Boc), isopropiloxi-carbonilo e ciclo-hexiloxicarbonilo) e grupos de protecção do tipo alquilo (e. g. benzilo, tritilo e clorotritilo). Exemplos de grupos de protecção de oxigénio adequados podem incluir por exemplo grupos alquilsililo, tais como trimetilsililo ou *terc*-butildimetilsililo; éteres de aquilo tais como tetra-hidropiranilo ou *terc*-butilo; ou ésteres

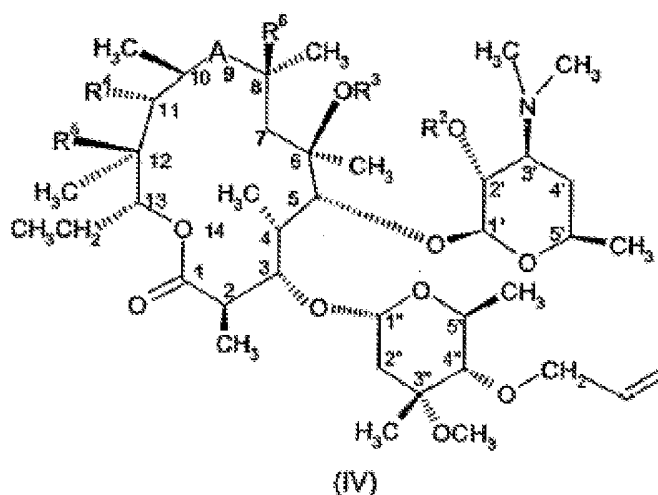
tais como acetato. Os grupos hidroxí podem ser protegidos por reacção de, por exemplo, anidrido acético, anidrido benzóico ou um cloreto de trialquilsililo num solvente aprótico. Exemplos de solventes apróticos são diclorometano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetra-hidrofurano e semelhantes.

Os compostos de fórmula (I) em que U é  $-N(R^{30})-$  podem ser preparados por reacção de um composto 4"-aldeído de fórmula (II) em que A,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e  $R^5$  podem ser adequadamente protegidos, por exemplo por protecção cíclica entre as posições 9 e 12 quando A é  $-C(O)-$  e d' é um inteiro de 1 a 5, com um derivado protegido adequado da amina (IIIa) ou (IIIb), seguido onde necessário por remoção subsequente do grupo de protecção de hidroxilo  $R^2$  e conversão do grupo  $BR^{11a}$  ou  $R^{11a}$  a  $BR^{11}$  ou  $R^{11}$ .

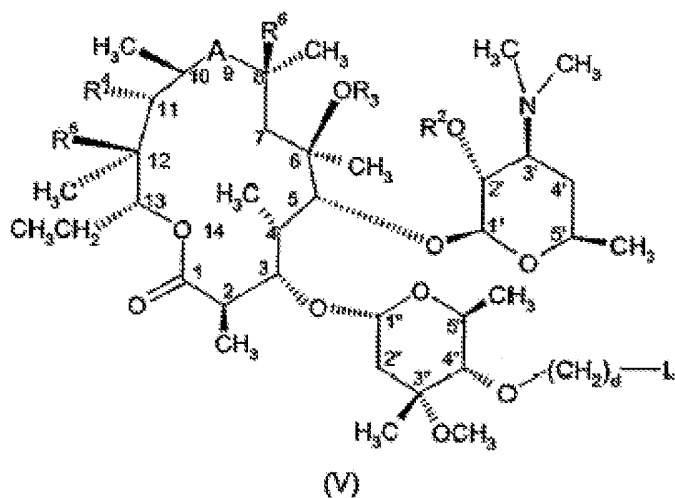


A reacção de aminação redutora é preferivelmente realizada num solvente tal como metanol e DMF. Um agente de redução adequado é, por exemplo, tetra-hidretociano-borato de sódio.

Os compostos de fórmula (II) onde  $d'$  é 1 ou 2 podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (IV) adequadamente protegidos por hidroboração com 9-BBN, ou outros boranos adequados, seguido por tratamento com peróxido e em seguida oxidação ( $d'=2$ ), ou por clivagem com tetróxido de ósmio/periodato ( $d'=1$ ). Os compostos de fórmula (IV) podem ser formados por alilação catalisada por paládio de compostos 4"-hidroxi protegido.



Numa outra forma de realização da invenção, os compostos de fórmula (I) em que U é um grupo seleccionado de entre  $-N(R^{30})-$  e  $-S-$  pode ser preparado por reacção de compostos de fórmula (V)

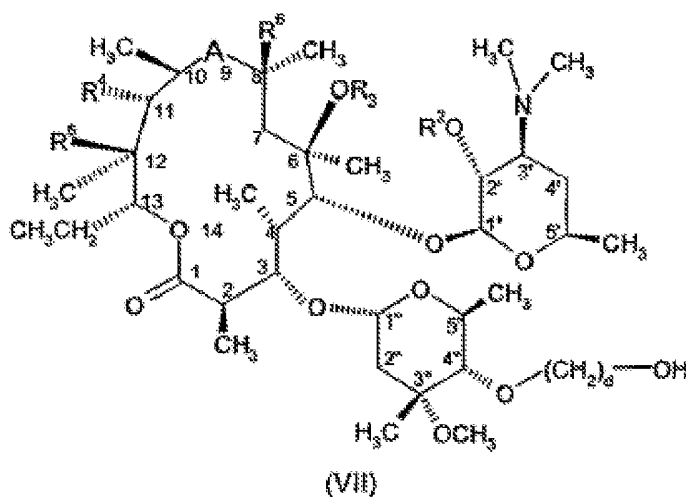


em que  $d$  é um inteiro de 2 a 6 e  $L$  é um grupo separável adequado, com  $X^a R^{11a}$  (VI) no qual  $U$  é um grupo seleccionado de entre  $-N(R^{30})-$  e  $-S-$ . A reacção é preferivelmente realizada num solvente tal como halo-hidrocarboneto (e. g. diclorometano), um éter (e. g. tetra-hidrofurano ou dime-toxietano), acetonitrilo ou acetato de etilo e semelhantes, dimetilsulfóxido,  $N,N$ -dimetilformamida ou 1-metil-pirro-lidona e na presença de uma base, seguido, se desejado, por remoção do grupo de protecção de hidroxilo  $R^2$  e conversão do grupo  $X^a R^{11a}$  a  $XR^{11}$ . Exemplos das bases que podem ser usadas incluem bases orgânicas tais como diisopro-piletilamina, trietilamina e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]un-dec-7-eno (DBU), e bases inorgânicas tais como hidróxido de potássio, hidróxido de cézio, hidróxido de tetraalquil-amónio, hidreto de sódio, hidreto de potássio e se-melhantes. Grupos separáveis adequados para esta reacção incluem haleto (e. g. cloreto, brometo ou iodeto) ou um grupo sulfoniloxi (e. g. tosiloxi ou metanossulfoniloxi).



Os compostos de fórmula (I) podem ser convertidos a outros compostos de fórmula (I). Assim, os compostos de fórmula (I) em que U ou B é  $-S(O)_z-$  e z é 1 ou 2 podem ser preparados por oxidação do correspondente composto de fórmula (I) em que z é 0. A oxidação é preferivelmente realizada usando um perácido, e. g. ácido peroxibenzóico, seguido por tratamento com uma fosfina tal como trifenilfosfina. A reacção é adequadamente realizada num solvente orgânico tal como cloreto de metileno. Os compostos de fórmula (I) em que U ou B é  $-N(R^{30})-$  e  $R^{30}$  é alquilo  $C_1-C_4$  podem ser preparados a partir dos compostos em que  $R^{30}$  é hidrogénio por alquilação redutora.

Numa outra forma de realização da invenção, os compostos de fórmula (I) em que U é  $-O-$  podem ser preparados por reacção de compostos de fórmula (VII)



em que um composto adequado de fórmula  $X^aR^{11a}$ , na presença de um catalisador tal como tetraquis(trifenilfosfina)-paládio.

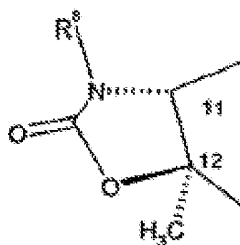
(VIII)

Os compostos de fórmula (II) em que A é -C(O)NH- ou -NHC(O)-, R<sup>4</sup> ou R<sup>5</sup> são hidroxí, R<sup>3</sup> é hidrogénio e R<sup>6</sup> é hidrogénio são compostos conhecidos ou eles podem ser preparados por métodos análogos aos conhecidos na técnica. Deste modo eles podem ser preparados de acordo com os procedimentos descritos em EP 507595 e EP 503932.

Os compostos de fórmula (II) em que A é -C(O)NH- ou -NHC(O)-, R<sup>4</sup> ou R<sup>5</sup> são hidroxí, R<sup>3</sup> é alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alcenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> facultativamente substituído por heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 membros e R<sup>6</sup> é hidrogénio são compostos conhecidos ou eles podem ser preparados por

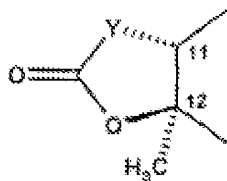
métodos análogos aos conhecidos na técnica. Por conseguinte eles podem ser preparados de acordo com os procedimentos descritos em WO 9951616 e WO 0063223.

Os compostos de fórmula (II) em que A é  $-C(O)NH-$ ,  $R^4$  e  $R^5$  tomados em conjunto com os átomos intervenientes formam um grupo cíclico tendo a seguinte estrutura:



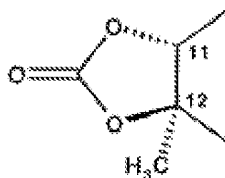
$R^3$  é alquilo  $C_1-C_4$  ou alcenilo  $C_3-C_6$  facultativamente substituídos por heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 membros e  $R^6$  é hidrogénio são compostos conhecidos ou eles podem ser preparados por métodos análogos aos conhecidos na técnica. Assim eles podem ser preparados de acordo com os procedimentos descritos em US 6262030.

Os compostos de fórmula (II) em que A é  $-C(O)-$ ,  $-C(O)NH-$ ,  $-NHC(O)-$ ,  $-N(R^7)-CH_2-$ ,  $-CH_2-N(R^7)-$  ou  $-CH(NR^8R^9)-$ ,  $R^4$  ou  $R^5$  são hidroxí ou  $R^4$  e  $R^5$  tomados em conjunto com os átomos intervenientes formam um grupo cíclico tendo a seguinte estrutura:



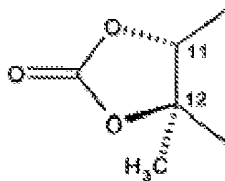
em que Y é um radical bivalente seleccionado de entre -O- e -N(R<sup>13</sup>)-, e R<sup>3</sup> é alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alcenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> facultativamente substituído por heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 membros, são compostos conhecidos ou eles podem ser preparados por métodos análogos aos conhecidos na técnica. Assim eles podem ser preparados de acordo com os procedimentos descritos em EP 307177, EP 248279, WO 00/78773, WO 97/42204.

Os compostos de fórmula (II) em que A é -C(O)NH-, -NHC(O)-, -N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- ou -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-, R<sup>4</sup> ou R<sup>5</sup> são hidroxí ou R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> tomados em conjunto com os átomos intervenientes formam um grupo cíclico tendo a seguinte estrutura:



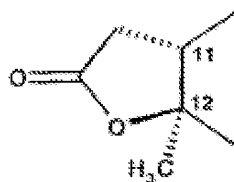
e R<sup>6</sup> é hidrogénio são compostos conhecidos ou eles podem ser preparados por métodos análogos aos conhecidos na técnica. Assim eles podem ser preparados de acordo com os procedimentos descritos em EP 508699 e *J. Chem. Res. Synop*, (1988) 152-153, US 6262030.

Os compostos de fórmula (II) em que A é -C(=NR<sup>10</sup>)-, R<sup>4</sup> ou R<sup>5</sup> são hidroxí ou R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> tomados em conjunto com os átomos intervenientes formam um grupo cíclico tendo a seguinte estrutura:

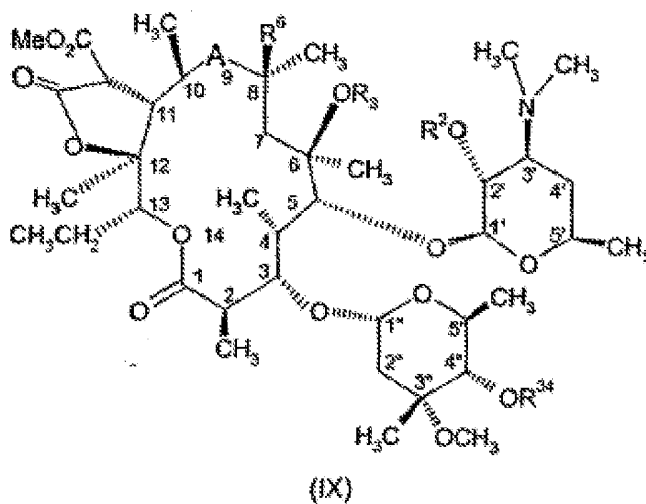


e  $R^6$  é hidrogénio são compostos conhecidos ou eles podem ser preparados por métodos análogos aos conhecidos na técnica. Assim eles podem ser preparados de acordo com os procedimentos descritos em EP 284203.

Os compostos de fórmula (II) em que A é  $-C(O)-$ ,  $R^4$  e  $R^5$  tomados em conjunto com os átomos intervenientes formam um grupo cíclico tendo a seguinte estrutura:

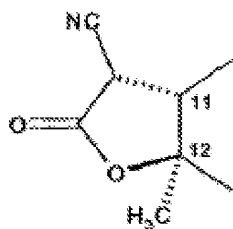


$R^6$  é hidrogénio e  $R^3$  é alquilo  $C_1-C_4$  podem ser preparados por descarboxilação de um composto de fórmula (IX), em que  $R^{34}$  é um grupo de protecção de amino seguido, se necessário, por remoção do grupo de protecção  $R^2$  ou  $R^{34}$ .



A descarboxilação pode ser realizada na presença de um sal de lítio tal como cloreto de lítio, preferivelmente num solvente orgânico tal como dimetilsulfóxido.

Os compostos de fórmula (II) em que A é  $-C(O)-$ ,  $R^4$  e  $R^5$  tomados em conjunto com os átomos intervenientes formam um grupo cíclico tendo a seguinte estrutura:



e  $R_3$  é alquilo  $C_1-C_4$  podem ser preparados de acordo com os procedimentos descritos em WO 02/50091 e WO 02/50092.

De maneira a que a invenção possa ser mais completamente compreendida,

São usadas no texto as abreviaturas seguintes: Ac para acetilo,  $Ac_2O$  para anidrido acético, 9-BBN para 9-borabicyclo[3.3.1]nonano, BINAP para 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, BOC para *t*-butoxicarbonilo, DBU para 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, DCM para diclorometano, DIPEA para *N,N*-diisopropiletilamina, DMF para *N,N*-dimetilformamida, DMSO para dimetilsulfóxido,  $Et_2O$  para éter dietílico, EtOAc para acetato de etilo, EtOH para etanol, HBTU para hexafluorofosfato de 2-(1H-benzo-

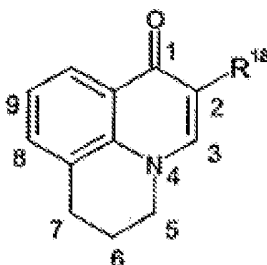
triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio, HOAc para ácido acético, LDA para diisopropilamida, MeCN para acetonitrilo, MeOH para metanol e THF para tetra-hidrofurano.

#### EXEMPLOS

2'-O-Acetil-azitromicina-11,12-carbonato pode ser preparado pelo procedimento descrito por S. Djokic *et al.*, in *J. Chem. Res. (S)*, (1988) 152.

#### Nomenclatura

Nos Exemplos, os compostos de fórmula (II) nos quais R<sup>11</sup> é um grupo heterocíclico são referidos usando o sistema de numeração abaixo:



#### 1-oxo-6,7-di-hidro-1H-pirido[3,2,1-ij]quinolina

#### INTERMEDIÁRIO 1

#### Ácido 6-[(2-aminoetil)amino]-7-cloro- -1-ciclopropil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolina-3-carboxílico

Ácido 7-cloro-1-ciclopropil-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-quinolina-3-carboxílico (56,3 g) e etilenodiamina (36 g) foram dissolvidos em N,N-dimetilacetamida (650 mL) a 100 °C e agitados durante 8,5 h a 115 °C. Água (700 mL) foi

adicionada à mistura reaccional arrefecida até à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h, arrefecida até 0-5 °C e agitada durante 1 h. O precipitado obtido foi filtrado, lavado com água fria e EtOH frio e seco a 110 °C sob pressão reduzida durante 1 h. O produto cru foi tratado com HCl (solução aquosa 6%) aquecendo durante 1 h na presença de carvão vegetal. Após filtração, a solução foi arrefecida até 30-40 °C e aconteceu uma primeira precipitação. O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco a 110 °C durante 1 h. O composto mencionado em título (6,4 g) foi obtido na forma de sal hidrocloreto. O sal hidrocloreto foi em seguida convertido até à base livre usando condições padrão; ESMS  $m/z$  320  $[M-H]^-$ .

## INTERMEDIÁRIO 2

### **Hidrocloreto do ácido 6-(2-Amino-etoxi)-1-etil-4-oxo- -1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico**

#### **a) Éster 2-dibenzilaminoetilo do ácido 6-(2-dibenzilamino-etoxi)-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico**

Ácido 1-etil-6-hidroxi-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico (GB 1433774) (1,4 g, 6 mmol) foi dissolvido em DMF (80 mL). A isto foi adicionado carbonato de potássio (5 g, 36 mmol) e hidrocloreto de dibenzil-(2-cloroetil)amina (4,37 g, 14,8 mmol). A mistura foi aquecida a 65 °C com agitação durante 72 h, em seguida deixada arrefecer durante a noite. A mistura foi evaporada até um



pequeno volume, diluída com água e extraída com acetato de etilo (x2). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água salgada, secos e evaporados sob pressão reduzida para darem um óleo viscoso escuro (4,9 g). Este resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica (100 g) eluindo com metanol 0,2-3,8% em dicloro-metano, para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido castanho (2,46 g; 60%); ESMS  $m/z$  680  $[M+H]^+$  (100%).

**b) Sal de sódio do ácido 6-(2-dibenzilamino-etoxi)-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico**

O **Intermediário 2a** (2,44 g, 3,59 mmol) foi dissolvido em metanol (25 mL) e 1,4-dioxano (25 mL), em seguida hidróxido de sódio aquoso (0,4 N, 8,75 mL, 3,5 mmol) foi adicionado, agitado durante 40 h em seguida um pouco mais de hidróxido de sódio foi adicionado e a agitação continuou durante mais 72 h. Dióxido de carbono sólido em excesso foi em seguida adicionado e a mistura foi evaporada até à secura sob pressão reduzida. A trituração com éter di-etílico deu o composto mencionado em título na forma de um pó castanho (1,382 g; 84%); ESMS  $m/z$  457  $[M+H]^+$  para o ácido livre (100%).

**c) Ácido 6-(2-Amino-etoxi)-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico**

O **Intermediário 2b** (1,38 g, 2,89 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (80 mL) e ácido clorídrico (2 N;

2,9 mL, 5,8 mmol). Esta solução foi hidrogenada sobre hidróxido de paládio (II) 20% em carbono (0,6 g) a 50 psi durante 18 h. A mistura foi filtrada através de terra de diatomáceas, lavando bem com água. O filtrado foi em seguida evaporado até à secura sob pressão reduzida para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo pálido (1 g; 94%) (contendo um equivalente de cloreto de sódio); ESMS  $m/z$  277  $[M+H]^+$  para o ácido livre (100%).

### INTERMEDIÁRIO 3

#### **Sal trifluoroacetato do ácido 6-(2-aminoetilsulfanil)-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico**

##### **a) Éster de etilo do ácido 6-bromo-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico**

Uma mistura de carbonato de potássio (2,95 g; 21,2 mmol) e ácido 6-bromoquinolona-3-carboxílico (2,84 g, 10,6 mmol) em dimetilformamida (25 mL) foi aquecida a 40 °C sob árgon durante 10 minutos e iodoetano (3,4 mL, 42,4 mmol) foi adicionado. Após 14 h, a mistura foi arrefecida e a DMF evaporada. O resíduo foi tratado com água (40 mL), arrefecido a 5 °C e filtrado em vácuo. O sólido de cor creme resultante foi seco em vácuo para produzir o composto mencionado em título;  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$   $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$  1,41 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 1,54 (3H,  $J = 7,2$  Hz), 4,24 (2H, q,  $J = 7,2$  Hz), 4,40 (2H, q,  $J = 7,1$  Hz), 7,34 (1H, d,  $J = 9$  Hz), 7,76 (1H, dd,  $J = 2,4$  & 9 Hz), 8,65 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 8,49 (1H, s).

**b) Éster de etilo do ácido 6-bromo-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico**

Uma mistura de *N*-Boc-cisteinamina (0,35 g, 2 mmol), **Intermediário 3a** (0,32 g, 1 mmol) e carbonato de potássio (0,28 g, 2 mmol) foi aquecida em DMSO (10 mL) durante 16 h a 90 °C. Após cromatografia sobre gel de sílica eluindo com diclorometano contendo uma concentração crescente de metanol/hidróxido de amônio foi obtido o composto mencionado em título na forma de um sólido branco; ESMS  $m/z$  421  $[M+H]^+$  (100%).

**c) Sal de sódio do ácido 6-(2-*t*-butoxicarbonilaminoetil-sulfanil)-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico**

A uma solução de **Intermediário 3b** (0,11 g, 0,27 mmol) em THF (2 mL) foi adicionado hidróxido de sódio 2 M (0,13 mL, 0,27 mmol). Após agitação durante 16 h à temperatura ambiente, a mistura foi saturada com dióxido de carbono e o solvente foi evaporado. O resíduo foi tratado com metanol (10 mL), filtrado e o solvente foi evaporado para produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo pálido; ESMS  $m/z$  393  $[M+H]^+$  (25%).

**d) Sal trifluoroacetato do ácido 6-(2-aminoetilsulfanil)-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico**

Ao **Intermediário 3c** (0,068 g, 0,17 mmol) foi adicionado ácido trifluoroacético (1 mL). Após 1 h, o

solvente foi evaporado para produzir uma goma verde;  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ] 1,54 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 3,20 (2H, q,  $J = 6,8$  Hz), 3,38 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 4,56 (2H, q,  $J = 7,2$  Hz), 7,98-7,90 (2H, m), 8,40 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 8,94 (1H, s).

#### INTERMEDIÁRIO 4

##### **Sal trifluoroacetato do ácido 6-(3-aminopropil)-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico**

##### **a) Éster de etilo do ácido 1-etil-6-iodo-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico**

Uma mistura de ácido 1,4-di-hidro-6-iodo-4-oxo-quinolina-3-carboxílico (J. Ellis et al., Aust. J. Chem., **26** (1973) 907) (3,15 g, 10 mmol), carbonato de potássio (6,9 g; 50 mmol) e iodoetano (15,6 g, 100 mmol) em DMF seca foi aquecida a 70 °C com agitação vigorosa. Após 16 h, a mistura foi arrefecida e diluída com acetato de etilo. A mistura resultante foi lavada com água e a fase orgânica foi separada, seca e evaporada para produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo pálido;  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,41 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 1,54 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 4,23 (2H, q,  $J = 7,2$  Hz), 4,40 (2H, q,  $J = 7,1$  Hz), 7,20 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,95 (1H, dd,  $J = 2,1$  & 8,9 Hz), 8,48 (1H, s), 8,86 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz).

##### **b) Éster de etilo do ácido 6-(3-*t*-butoxicarbonilamino-prop-1-inil)-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico**

O Intermediário 4a (0,371 g, 1 mmol), iodeto de

cobre (I) (26 mg, 0,13 mmol) e trietilamina (6,16 mL, 44 mmol) foram suspensos em acetonitrilo seco (22 mL). A suspensão verde clara foi aquecida a 50 °C enquanto através dele foi borbulhado árgon. Após 20 min, diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II) (0,026 g, 0,0379 mmol) e *t*-butoxicarbonilpropargilamina (0,264 g, 1,7 mmol) foram adicionados e a suspensão castanha foi aquecida em refluxo. Após 2 h, a mistura reaccional foi arrefecida, filtrada e concentrada. O resíduo foi recebido em diclorometano e lavado com água. A fase orgânica foi seca e concentrada para produzir um óleo castanho que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com 0-2,5% (MeOH/amoníaco 20 M 9:1) em diclorometano para produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo; ESMS  $m/z$  399 ( $M+H^+$ ).

**c) Éster de etilo do ácido 6-(3-*t*-butoxicarbonilaminopropil)-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico**

O **Intermediário 4b** (0,366 g, 0,77 mmol) em diclorometano (10 mL) foi hidrogenado sobre paládio 10% em carvão vegetal (50 mg) durante 16 h. A mistura resultante foi filtrada e o solvente foi evaporado para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo; ESMS  $m/z$  403 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.

**d) Éster de etilo do ácido 6-(3-aminopropil)-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico**

Usando um procedimento semelhante ao descrito no

**Intermediário 3d**, o **Intermediário 4c** (355 g, 0,88 mmol) deu o composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo; ESMS  $m/z$  303  $[M+H]^+$ .

**e) Sal de sódio do ácido 6-(3-aminopropil)-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico**

Usando um procedimento semelhante ao descrito no **Intermediário 3c**, o **Intermediário 4d** (250 g, 0,83 mmol) deu o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo; ESMS  $m/z$  275  $[M+H]^+$ .

**f) Sal trifluoroacetato do ácido 6-(3-aminopropil)-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico**

O **Intermediário 4e** (0,06 g, 0,2 mmol) foi sujeito a purificação por HPLC de inversão de fases para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido branco;  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$   $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$  1,54 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 2,0-2,1 (2H, m), 2,9-3,0 (4H, m), 4,58 (2H, q,  $J = 7,2$  Hz), 7,85, (1H, dd,  $J = 2,2$  & 8,8 Hz), 7,96 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 8,36 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz), 8,97 (1H, s).

#### INTERMEDIÁRIO 5

**Hidrocloreto do ácido 9-(2-amino-etoxi)-1-oxo-6,7-di-hidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico**

**a) Éster de 2-dibenzilamino-etilo do ácido 9-(2-dibenzilamino-etoxi)-1-oxo-6,7-di-hidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico**

Ácido 9-hidroxi-1-oxo-6,7-di-hidro-1H,5H-pirido-

[3,2,1-*ij*]quinolina-2-carboxílico (GB 1417129) (0,905 g, 3,69 mmol) foi suspenso em DMF seca (50 mL). A isto foi adicionado carbonato de potássio (3,06 g, 22 mmol) e hidrocloreto de dibenzil-(2-cloroetil)amina (2,37 g, 8 mmol). A mistura foi aquecida a 60 °C durante 16 h, em seguida foram adicionados mais carbonato de potássio (0,55 g) e hidrocloreto de dibenzil-(2-cloroetil)amina (1,18 g, 4 mmol). Após mais outras 25 h a 75 °C, a mistura foi evaporada. O resíduo foi diluído com água e extraído com acetato de etilo (x3). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água salgada, secos e evaporados sob pressão reduzida. O produto cru (4,0 g) foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica (100 g), eluindo com metanol 0-4% em diclorometano, para dar o composto mencionado em título (2,25 g; 89%); ESMS  $m/z$  692  $[M+H]^+$  (100%).

**b) Sal de sódio do ácido 9-(2-dibenzilamino-etoxi)-1-oxo-6,7-di-hidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolina-2-carboxílico**

O **Intermediário 5a** (2,22 g, 3,21 mmol) foi dissolvido em metanol (30 mL) e 1,4-dioxano (20 mL) e tratado com hidróxido de sódio aquoso (0,4 N; 8,03 mL, 3,21 mmol). A mistura foi agitada durante 88 h a 20 °C. Dióxido de carbono sólido foi em seguida adicionado e a mistura foi evaporada até à secura sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com éter dietílico para dar o composto mencionado em título na forma de um pó branco (1,6 g; 100%); ESMS  $m/z$  469  $[M+H]^+$  para o ácido livre (100%).

**c) Hidrocloreto do ácido 9-(2-amino-etoxi)-1-oxo-6,7-di-hidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolina-2-carboxílico**

O **Intermediário 5b** (0,8 g, 1,63 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (100 mL), água (15 mL) e ácido clorídrico (2 N; 1,6 mL, 3,2 mmol). Esta solução foi hidrogenada sobre hidróxido de paládio (II) 20% em carbono (0,4 g) a 50 psi durante 42 h. A mistura foi diluída com água e filtrada através de terra de diatomáceas, lavando bem com água. O filtrado foi em seguida evaporado até à secura sob pressão reduzida para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido esbranquiçado (0,54 g; 87%) (contendo um equivalente de cloreto de sódio); ESMS  $m/z$  289  $[M+H]^+$  para o ácido livre (100%).

**INTERMEDIÁRIO 6**

**Trifluoroacetato do ácido 7-(2-amino-etilamino)-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico**

**a) Éster de etilo do ácido 7-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etilamino)-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico**

Éster de etilo do ácido 7-cloro-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico (2,20 g, 7,37 mmol) em THF (20 mL) e MeCN (20 mL) foi tratado com trietilamina (3,07 mL, 22,0 mmol), seguido por éster de *terc*-butilo do ácido (2-aminoetil)carbâmico (1,41 g, 8,80 mmol) e a mistura foi aquecida a 70 °C. Após 26 h, foi adicionado éster de *terc*-butilo do ácido (2-aminoetil)-



carbâmico (300 mg, 1,87 mmol). Após mais 15 h, o aquecimento foi parado e o solvente removido em vácuo. O resíduo foi recebido em acetato de etilo, lavado com água, seco, filtrado e concentrado em vácuo para dar um resíduo que foi purificado por cromatografia (gel de sílica; acetato de etilo 30-100% em éter de petróleo (p.e. 40-60 °C)) para dar o composto mencionado em título (2,89 g); ESMS  $m/z$  423  $[M+H]^+$ .

**b) Ácido 7-(2-terc-butoxicarbonilamino-etilamino)-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico**

Ao **Intermediário 6a** (2,89 g, 6,84 mmol) em THF (30 mL) foi adicionado hidróxido de sódio aquoso 2 N (3,4 mL, 6,8 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente. Após 24 h, hidróxido de sódio aquoso (0,6 mL, 1,2 mmol) foi adicionado e a agitação continuou durante mais 24 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo recebido em água (10 mL). Foi adicionado dióxido de carbono sólido e o precipitado resultante foi separado por filtração e seco em vácuo para dar o composto mencionado em título (2,65 g); ESMS  $m/z$  395  $[M+H]^+$ .

**c) Trifluoroacetato do ácido 7-(2-amino-etilamino)-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico**

O **Intermediário 6b** (2,65 g, 6,72 mmol) foi suspenso em diclorometano (30 mL), ácido trifluoroacético

(15 mL) foi adicionado e a solução foi agitada durante 35 min. A mistura foi concentrada em vácuo e de novo em tolueno e de novo em hexano para dar o composto mencionado em título na forma de um pó acastanhado (2,92 g); ESMS  $m/z$  295  $[M+H]^+$ .

#### INTERMEDIÁRIO 7

##### **11,12-Carbamato de 2'-O-acetil-6-O-metil-11-desoxi- -11-(R)-metilaminoeritromicina A**

11,12-Carbamato de 6-O-metil-11-(R)-metilamino-eritromicina A (W. R. Baker *et al.*, *J. Org. Chem.*, **53**(10) (1988) 2340-5) (0,87 g) foi dissolvido em DCM (20 mL) e acetona (3 mL).  $\text{NaHCO}_3$  sólido (0,6 g) e  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0,6 mL) foram adicionados e a mistura reaccional foi agitada durante 1 h, em seguida DCM (50 mL) e água (50 mL) foram adicionados. A fase orgânica foi separada, lavada com água salgada (20 mL), seca sobre  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , filtrada e concentrada sob pressão reduzida, produzindo o composto mencionado em título (0,875 g); ESMS  $m/z$  829  $[MH]^+$ .

#### INTERMEDIÁRIO 8

##### **Éster de etilo do ácido 6-((Z)-3-terc-butoxicarboniloxiprop- -1-enil)-1,4-di-hidro-1-etil-4-oxo-quinolina-3-carboxílico**

##### **a) Éster de etilo do ácido 1,4-di-hidro-1-etil-6-iodo-4- -oxo-quinolina-3-carboxílico**

Uma mistura de ácido 1,4-di-hidro-6-iodo-4-oxo-quinolina-3-carboxílico (J. Ellis, E. Gellert, J. Robson,

*Aust. J. Chem.*, **26** (1973) 907) (3,15 g, 10 mmol), carbonato de potássio (6,9 g; 50 mmol) e iodoetano (15,6 g, 100 mmol) em DMF seca foi aquecida a 70 °C com agitação vigorosa. Após 16 h, a mistura foi arrefecida e diluída com acetato de etilo. A mistura resultante foi lavada com água e a fase orgânica foi separada, seca e evaporada para produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo pálido; <sup>1</sup>H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>) 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,54 (3H, t, J = 7,3 Hz), 4,23 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,40 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 2,1 & 8,9 Hz), 8,48 (1H, s), 8,86 (1H, d, J = 2,1 Hz)

**b) Éster de etilo do ácido 6-(3-hidroxiprop-1-inil)-1,4-di-hidro-1-etil-4-oxo-quinolina-3-carboxílico**

O **Intermediário 8a** (3,71 g, 10 mmol), iodeto de cobre (I) (0,209 g, 1,1 mmol) foram suspensos em acetoni-trilo seco (100 mL) e trietilamina (49 mL). A suspensão verde clara foi aquecida a 50 °C enquanto através dele foi borbulhado árgon. Após 20 min, diclorobis(trifenilfosfi-na)paládio (II) (0,21 g, 0,3 mmol) e álcool propargílico (0,92 mL, 17 mmol) foram adicionados e a suspensão castanha foi aquecida sob árgon a 50 °C durante 3,5 h. O produto cru foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com um gradiente de metanol em diclorometano. As fracções que continham o produto foram evaporadas até à secura e o resíduo foi dissolvido em clorofórmio e filtra-das. O filtrado foi evaporado até à secura para produzir o

composto mencionado em título na forma de um sólido bege (1,62 g; 64%); ESMS  $m/z$  300  $[M+H]^+$ .

**c) Éster de etilo do ácido 6-((Z)-3-hidroxi-*prop*-1-enil)-1,4-di-hidro-1-etil-4-oxo-quinolina-3-carboxílico**

O **Intermediário 8a** (0,39 g, 1,3 mmol) em etanol (10 mL) e 1,4-dioxano (% mL) foi hidrogenado a 20 °C e 1 atm sobre catalisador de Lindlar (0,05 g). Após 5 h, foi adicionado diclorometano (10 mL) e a hidrogenação continuou durante 18 h. O catalisador foi separado por filtração e bem lavado com etanol/diclorometano. Os filtrados combinados evaporados e o resíduo recebido em etanol (4 mL) e diclorometano (12 mL) e re-hidrogenados a 20 °C e 1 atm sobre catalisador de Lindlar (0,2 g) durante 3 h. O catalisador foi separado por filtração e bem lavado com etanol/diclorometano. Os filtrados combinados evaporados até à secura para darem o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (0,394 g); ESMS  $m/z$  302  $[M+H]^+$ .

**d) Éster de etilo do ácido 6-((Z)-3-*terc*-butoxicarbonilo-*xiprop*-1-enil)-1,4-di-hidro-1-etil-4-oxo-quinolina-3-carboxílico**

O **Intermediário 8** (0,393 g, 1,3 mmol) em diclorometano (10 mL) foi tratado com dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,327 g, 1,5 mmol) e N-metilimidazole (0,01 g). Após 4 d a 20 °C, o produto cru foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com um gradiente de acetato de etilo em hexano para dar o produto mencionado em título

(0,40 g; 77%).  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,42 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 1,49 (9H, s), 1,51 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 4,26 (2H, q,  $J = 7,2$  Hz), 4,41 (2H, q,  $J = 7,1$  Hz), 4,89 (2H, dd,  $J = 6,4, 2,0$  Hz), 5,93 (1H, dt,  $J = 11,8, 6,4$  Hz), 6,73 (1H, bd,  $J = 11,8$  Hz), 7,44 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,58 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,2$  Hz), 8,35 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 8,49 (1H, s).

#### INTERMEDIÁRIO 9

##### **Trifluoroacetato do ácido 6-(3-aminopropil)-1-etil- -5-metil-4-oxo-1,4-di-hidro-3-quinolinacarboxílico**

##### **a) {[4-Iodo-3-metilfenil)amino]metilideno}propanodioato de dietilo**

4-Iodo-3-metilamilina (5,75 g) foi suspensa em etoximetilenomalonato de dietilo (5,5 mL). A mistura foi aquecida a 130 °C durante 2,5 h. Após arrefecimento até ~90 °C, foi adicionado hexano e a mistura foi agitada enquanto arrefeceu até à temperatura ambiente. O produto cristalizou e foi separado por filtração, lavando bem com mais hexano. O sólido foi seco em vácuo para produzir o composto mencionado em título na forma de um pó cinzento pálido (7,947 g);  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,33 (3H, t), 1,38 (3H, t), 2,43 (3H, s), 4,25 (2H, q), 4,3 (2H, q), 6,69 (1H, dd), 7,01 (1H, d), 7,75 (1H, d), 8,46 (1H, d), e 10,95 (1H, br d).

##### **b) 6-Iodo-5-metil-4-oxo-1,4-di-hidro-3-quinolinacarboxi- lato de etilo**

O **Intermediário 9a** (8,73 g) foi suspenso em Dowtherm (30 mL) e em seguida aquecido a 250 °C durante

1 h. A mistura foi arrefecida, foi adicionado éter de petróleo e o sólido foi separado por filtração, lavando bem com mais éter de petróleo. O sólido foi seco em vácuo para dar o composto mencionado em título e o isómero 7-metilo na forma de um pó cinzento pálido (7,8 g).

**c) 1-Etil-6-iodo-5-metil-4-oxo-1,4-di-hidro-3-quinolina-carboxilato de etilo**

O **Intermediário 9b** (3,57 g) foi suspenso em DMF (25 mL), carbonato de potássio (1,66 g) e iodoetano (3,2 mL) foram adicionados e a mistura foi aquecida a 55 °C durante 89 h. Mais iodoetano (2 × 2 mL) foi adicionado depois das 64 e 69 h. A mistura foi evaporada, diluída com água e extraída com acetato de etilo (×7). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa de tiosulfato de sódio e em seguida água salgada, secos e evaporados. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica (100 g), eluindo com 40-100% de acetato de etilo em éter de petróleo seguido por metanol 5% em diclorometano, para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido castanho pálido (0,492 g); ESMS  $m/z$  386  $[M+H]^+$ .

**d) 6[3-([(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil)amino)-1-propin-1-il]-1-etil-5-metil-4-oxo-1,4-di-hidro-3-quinolino-carboxilato de etilo**

Usando um procedimento semelhante ao descrito no **Intermediário 4b**, o **Intermediário 9c** (0,485 g) e *t*-buto-

xicarbonilpropargilamina (0,332 g) deu o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo; ESMS  $m/z$  413  $[M+H]^+$ .

**e) 6-[3-({[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil}amino)propil]-1-etil-5-metil-4-oxo-1,4-di-hidro-3-quinolinocarboxilato-de etilo**

O **Intermediário 9d** (0,52 g) e DCM (30 mL) foi tratado com Pd 10%/C (0,4 g). A mistura filtrada e em seguida hidrogenada sobre Pd 10%/C (0,4 g) durante 1 h. A mistura resultante foi filtrada e o solvente evaporado para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma amarela (0,58 g); ESMS  $m/z$  417  $[M+H]^+$ .

**f) Ácido 6-[3-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)propil]-1-etil-5-metil-4-oxo-1,4-di-hidro-3-quinolinacarboxílico**

Usando um procedimento semelhante ao descrito no **Intermediário 6b**, o **Intermediário 9e** (0,524 g) reagiu para dar o composto mencionado em título na forma de um pó creme (0,457 g); ESMS  $m/z$  389  $[M+H]^+$ .

**g) Trifluoroacetato do ácido 6-(3-aminopropil)-1-etil-5-metil-4-oxo-1,4-di-hidro-3-quinolinacarboxílico**

Usando um procedimento semelhante ao descrito no **Intermediário 6c**, o **Intermediário 9f** (0,453 g) reagiu para dar o composto mencionado em título na forma de um pó castanho pálido (0,505 g); ESMS  $m/z$  289  $[M+H]^+$ .

## INTERMEDIÁRIO 10

**Ácido 7-(2-amino-etilamino)-1-etil-4-oxo-4-*H*-quinolizina-  
-3-carboxílico****a) 4-Cloro-2-propilpiridina**

A uma solução de LDA (0,13 mol) em THF/hexanos (40 mL/40 mL) a -60 °C sob árgon foi adicionada uma solução de 4-cloro-2-picolina (15 g) em THF (250 mL) sobre 20 min. Após mais 30 min a -60 °C, iodoetano (10,4 mL) em THF (60 mL) foi adicionado ao longo de 20 min, a reacção foi agitada a -60 °C durante 1,5 h e em seguida deixada aquecer até -30 °C. A mistura foi vertida em água salgada e extraída com diclorometano. Após secagem (MgSO<sub>4</sub>) e purificação por crpmatografia com dcm em éter de petróleo (70-100%) seguido por diclorometano contendo metanol (0 a 5%), foi obtido o composto mencionado em título na forma de um óleo castanho (12,35 g). <sup>1</sup>H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>) 0,97 (3H, t), 1,75 (2H, m), 2,75 (2H, t), 7,12 (1H, m), 7,16 (1H, s), 8,42 (1H, d).

**b) Éster de dietilo do ácido [2-(4-cloro-piridin-2-il)-  
-1-etoxi-butyl]-malónico**

A uma solução de LDA (87,5 nmol) em THF/hexanos (40 mL/40 mL) a -60 °C sob árgon foi adicionada uma solução de **Exemplo 10a** (12,31 g) em THF seco (150 mL) ao longo de 20 min. Após mais 30 min a -60 °C, etoximetilenomalonato de dietilo (18,81 g) em THF (40 mL) foi adicionado ao longo de 20 min, a reacção foi agitada a -60 °C durante 1,5 h e



em seguida deixada aquecer até -30 °C. A mistura foi vertida em água salgada e extraída com acetato de etilo. Após secagem (MgSO<sub>4</sub>) e purificação por cromatografia eluindo com diclorometano em éter de petróleo (70-100%) seguido por diclorometano contendo metanol (0 a 5%) deu o composto mencionado em título na forma de um óleo (27,38 g). ESMS  $m/z$  372 [M+H]<sup>+</sup>.

**c) Éster de etilo do ácido 7-cloro-1-etil-4-oxo-4-*H*-quinolizina-3-carboxílico**

Uma solução de **Intermediário 10b** (27,38 g) e DBU (10 gotas) em xileno foi aquecida em refluxo. Após 16 h, a mistura foi arrefecida e purificada por cromatografia eluindo com diclorometano contendo metanol (0 a 10%). O sólido amarelo/castanho resultante foi triturado com éter dietílico e filtrado para produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo. ESMS  $m/z$  280 (M+H).

**d) Éster de etilo do ácido 7-(2-*t*-butoxicarbonilamino-etilamino)-1-etil-4-oxo-4-*H*-quinolizina-3-carboxílico**

Uma solução de **Intermediário 10c** (0,63 g), mono-Boc-etilenodiamina (0,45 g) e teax (0,9 mL) em piridina (15 mL) foi aquecida a 60 °C durante 16 h. Após evaporação, o produto cru foi purificado por cromatografia eluindo com diclorometano contendo metanol (0 a 5%) para dar o produto mencionado em título na forma de um sólido amarelo (0,37 g). ESMS  $m/z$  404 (M+H).

**e) Ácido 7-(2-*t*-butoxicarbonilaminoetilamino)-1-etil-4-oxo-4-*H*-quinolizina-3-carboxílico**

Usando um procedimento semelhante ao descrito no **Intermediário 6b**, o **Intermediário 10d** (0,334 g) deu o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo; ESMS  $m/z$  376 (M+H).

**f) Ácido 7-(2-amino-etil-amino)-1-etil-4-oxo-4-*H*-quinolizina-3-carboxílico**

Usando um procedimento semelhante ao descrito para a preparação do **Intermediário 6c**, o **Intermediário 10e** (0,172 g) deu o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo. ESMS  $m/z$  276 (M+H).

**INTERMEDIÁRIO 11**

**Sal trifluoroacetato do ácido 6-(3-Amino-propil)-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico**

**a) 2-[(2-Cloro-5-iodo-3-piridinil)carbonil]-3-(etilamino)-2-propenoato de etilo**

Ácido 5-iodo-2-hidroxipiridina-3-carboxílico (T. R. Elworthy *et al.*, *J. Med. Chem.*, **40**, **17** (1997) 2674-2687) (7,95 g) foi suspenso em cloreto de tionilo (40 mL). DMF (4 gotas) foi adicionada e a mistura foi refluxada durante 4 h. A solução resultante foi evaporada até à secura. O cloreto de ácido foi em seguida dissolvido em 1,4-Dioxano (40 mL) e adicionado gota a gota a uma solução de 3-(etilamino)-2-propenoato de etilo (5,15 g) e trietilamina (10,5 mL) em 1,4-dioxano a 0 °C. Após 1 h, o banho de

arrefecimento foi removido e a reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura foi em seguida evaporada, foi adicionada solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água salgada, secos e evaporados para darem um óleo escuro. Este foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com éter dietílico 33-45% em éter de petróleo para dar o composto mencionado em título (5,35 g); ESMS  $m/z$  409  $[M+H^+]$ .

**b) 1-Etil-6-iodo-4-oxo-1,4-di-hidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo**

O **Intermediário 11a** (4,92 g) foi dissolvido em DMF (50 mL), foi adicionado carbonato de potássio (1,662 g) e a mistura foi aquecida a 50 °C durante 16 h e a 60 h durante 2 h. Após evaporação, a mistura foi diluída com água e extraída com DCM. Os extractos orgânicos combinados foram secos e evaporados para darem um óleo. Este foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com éter dietílico 0-20% em DCM, para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo (4,33 g); ESMS  $m/z$  373  $[M+H^+]$ .

**c) 6-[3-(*t*-Butoxicarbonilamino)-1-propin-1-il]-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo**

Uma mistura de **Intermediário 11b** (2,176 g), iodeto de cobre (I) (115 mg, 0,6 mmol) e trietilamina

(27,0 mL, 200 mmol) foi suspensa em acetonitrilo seco (40 mL). A suspensão verde claro foi aquecida a 43 °C enquanto foi borbulhado árgon através dela. Após 30 min, diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II) (0,127 g, 0,018 mmol) e *N*-*t*-butoxicarbonilpropargilamina (1,542 g) foram adicionados e a mistura foi aquecida a 43 °C durante 25 min. A mistura reaccional foi arrefecida, filtrada e concentrada. O resíduo foi recebido em diclorometano e lavado com água. A fase orgânica foi seca e concentrada para produzir um sólido escuro que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com 0-25% (metanol/éter dietílico [1:24]) em diclorometano para produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo pálido (1,8 g); ESMS *m/z* 400 [M+H]<sup>+</sup>.

**d) 6-[3-(*t*-Butoxicarbonilamino)-1-propil]-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo**

O **Intermediário 11c** (0,91 g) em diclorometano (50 mL) foi tratado com paládio 10% em carbono (60 mg) e hidrogenado à pressão atmosférica durante 75 min. A mistura reaccional foi filtrada e concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com metanol 0-4% em diclorometano para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido esbranquiçado (0,83 g); ESMS *m/z* 404 [M+H]<sup>+</sup>.

**e) Ácido 6-[3-(*t*-butoxicarbonilamino)-1-propil]-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico**

O **Intermediário 11d** (0,825 g) foi dissolvido em

THF (15 mL), hidróxido de sódio 0,2 N (15 mL) foi adicionado e a reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura foi evaporada até um pequeno volume e em seguida dióxido de carbono sólido foi adicionado. O precipitado que se formou foi separado por filtração, bem lavado com água e seco em vácuo sobre pentóxido de fósforo para dar o composto mencionado em título na forma de um pó esbranquiçado (0,709 g); ESMS  $m/z$  376  $[M+H]^+$ .

**f) Sal trifluoroacetato do ácido 6-(3-aminopropil)-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico**

O **Intermediário 11e** (0,72 g) foi dissolvido em DCM (12 mL), foi adicionado ácido trifluoroacético (4 mL) e a reacção foi agitada sob árgon à temperatura ambiente durante 0,75 h. A solução foi evaporada até à secura e o resíduo foi triturado com éter dietílico para dar, após secagem, o composto mencionado em título na forma de um pó esbranquiçado (0,859 g). Dados de RMN:  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) 1,43 (3H, t), 1,95 (2H, m), 2,84 (2H, m), 2,92 (2H, t), 4,68 (2H, q), 7,78 (3H, br s), 8,63 (1H, d), 8,95 (1H, d), 9,24 (1H, s) e 14,8 (1H, br s).

**INTERMEDIÁRIO 12**

**Sal trifluoroacetato do ácido 9-(3-Amino-propil)-1-oxo-6,7-di-hidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolina-2-carboxílico**

**a) 2-((3,4-Di-hidro-2*H*-quinolin-1-il)metileno)malonato de dietilo**

Uma mistura de tetra-hidroquinolina (13,32 ,

100 mmol) e etoximetilenomalonato de dietilo (21,62 g, 100 mmol) é aquecida a 130 °C usando um aparelho de Dean-Stark. Após 1 hora, a mistura reaccional foi concentrada para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo castanho. ESMS  $m/z$  304 ( $MH^+$ ).

**b) 1-Oxo-6,7-di-hidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolino-2-carboxilato de etilo**

2-((3,4-Di-hidro-2*H*-quinolin-1-il)metileno)malonato de dietilo (2,5 g, 8,24 mmol) foi dissolvido em ácido polifosfórico e a mistura viscosa foi agitada durante 4 horas a 110 °C. A mistura reaccional foi arrefecida antes da adição de gelo. O precipitado resultante foi separado por filtração, lavado com água e em seguida seco num exsiccador na presença de pentóxido de fósforo para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido bege. ESMS  $m/z$  258 ( $MH^+$ ).  $^1H$ -NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) 8,55 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 4,27 (q, 2H), 4,22 (q, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,10 (H, 2H), 1,28 (t, 3H).

**c) 9-Bromo-1-oxo-6,7-di-hidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolino-2-carboxilato de etilo**

1-Oxo-6,7-di-hidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolino-2-carboxilato de etilo (290 mg, 1,13 mmol) foi dissolvido em ácido acético (3 mL) e foi adicionado bromo (197 mg, 1,23 mmol) gota a gota. A reacção foi seguida por LC/MS e foi adicionado mais bromo (2x197 mg). Após 24 h, foi adicionada água e o precipitado foi separado por filtração,

lavado com éter dietílico e em seguida seco num exsiccador na presença de pentóxido de fósforo para proporcionar um sólido laranja que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com (MeOH/NH<sub>3</sub> 20 M 9:1) 0-1,5% em diclorometano para produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido branco. ESMS  $m/z$  336/338 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 8,34 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 4,37 (q, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,23 (H, 2H), 1,40 (t, 3H).

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

Uma suspensão amarela de acetato de paládio (73 mg, 0,32 mmol) e trifenilfosfina (191 mg, 0,72 mmol) em tetra-hidrofurano seco (6 mL) sob árgon foi arrefecida até 0 °C. Uma solução de *n*-butil-lítio (2,5 M em hexanos; 284  $\mu$ L) foi adicionada gota a gota e após 15 min a suspensão verde escura foi aquecida à temperatura ambiente durante 15 min. Esta suspensão foi em seguida canulada sob árgon numa suspensão branca de 9-bromo-1-oxo-6,7-di-hidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolino-2-carboxilato de etilo (337 mg, 1 mmol), iodeto de cobre (1 mmol) e *t*-butoxicarbonilpropargilamina (198 mg, 1,28 mmol) em dietilamina (6 mL). A suspensão castanha é aquecida a 45 °C durante 2 h e em seguida é separada por filtração e pré-absorvida sobre gel de sílica. A cromatografia sobre gel de sílica eluindo com (MeOH/NH<sub>3</sub> 20 M 9:1) 0-5% em diclorometano proporcionou o composto mencionado em título na forma de um

óleo castanho. ESMS  $m/z$  411 ( $MH^+$ ).  $^1H$ -NMR  $\delta$  ( $CDCl_3$ ) 8,23 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 5,1 (m, 1H), 4,35 (q, 2H), 4,15 (m, 2x2H), 2,97 (t, 2H), 2,19 (tt, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,38 (t, 3H).

**e) 9-(3-Terc-butoxicarbonilamino-propil)-1-oxo-6,7-di-hidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolino-2-carboxilato de etilo**

9-(3-Terc-butoxicarbonilamino-prop-1-inil)-1-oxo-6,7-di-hidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolino-2-carboxilato de etilo (318 mg, 0,77 mmol) foi dissolvido em diclorometano (50 mL), tratado com paládio 10% em carbono (200 mg) e hidrogenado à temperatura ambiente e pressão atmosférica durante a noite. A mistura reaccional foi filtrada e concentrada para produzir um óleo castanho que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com (MeOH/ $NH_3$  20 M 9:1) 0-1% em diclorometano para produzir o composto mencionado em título na forma de um óleo castanho. ESMS  $m/z$  415 ( $MH^+$ ).  $^1H$ -NMR  $\delta$  ( $CDCl_3$ ) 8,34 (s, 1H), 8,11 (bs, 1H), 7,25 (bs, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,37 (q, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,13 (q, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,20 (H, 2H), 1,85 (tt, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,40 (t, 3H).

**f) Sal de sódio do ácido 9-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-1-oxo-6,7-di-hidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico**

9-(3-Terc-butoxicarbonilamino-propil)-1-oxo-6,7-di-hidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolino-2-carboxilato de etilo (24 mg, 0,59 mmol) foi dissolvido em tetra-hidro-



furano (3 L) e tratado com hidróxido de sódio aquoso 2 N (0,32 mL). A solução foi aquecida a 50 °C durante a noite e em seguida tratada com dióxido de carbono sólido em excesso. A evaporação do solvente deu o composto mencionado em título na forma de um sólido bege. ESMS  $m/z$  387 ( $MH^+$ ).  $^1H$ -NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) 8,83 (s, 1H), 8,11 (bs, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,89 (bt, 1H), 4,41 (bt, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,94 (q, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

**g) Sal trifluoroacetato do ácido 9-(3-amino-propil)-1-  
-oxo-6,7-di-hidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolina-2-  
-carboxílico**

Sal de sódio do ácido 9-(3-*terc*-butoxicarbonilamino-propil)-1-oxo-6,7-di-hidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolina-2-carboxílico (224 mg, 0,58 mmol) foi dissolvido em ácido trifluoroacético (3 mL). Após 0,5 h à temperatura ambiente a mistura reaccional foi concentrada para proporcionar o composto mencionado em título na forma de um sólido bege. ESMS  $m/z$  287 ( $MH^+$ ). NMR  $\delta$  (MeOD- $d_4$ ) 8,83 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 4,43 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,66 (tt, 2H), 2,05 (tt, 2H).

**INTERMEDIÁRIO 13**

**11,12-Carbamato formato de 4"-O-{3-[2-(3-Carboxi-1-etil-4-  
-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-ilsulfanil)-etilamino]-  
-propil}-6-O-metil-11-desoxi-11-(*R*)-amino-eritromicina-A**

O composto mencionado em título foi preparado a

partir do **Intermediário 3** pelo procedimento descrito abaixo (ver Quadro a seguir ao Exemplo 26).

#### INTERMEDIÁRIO 14

##### **11,12-Carbonato cíclico de 4"-O-alil-2'-O-acetilazitromicina**

A uma solução de 11,12-carbonato de 2'-O-acetilazitromicina (0,408 g, 0,5 mmol) em THF seco (4 mL) sob uma atmosfera de azoto, foi adicionado tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,057 g, 0,05 mmol) e carbonato de alil-*t*-butilo (0,30 g, 1,9 mmol). A mistura resultante foi agitada sob refluxo. Após 18 h de refluxo, a TLC indicou 50% de conversão do produto desejado. O solvente foi evaporado e o produto cru dissolvido em 4 mL de metanol. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O produto cru foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com diclorometano/MeOH NH<sub>3</sub> aq 90:9:0,5 para produzir 0,24 g (56%) de cristais amarelos pálidos. MS (*m/z*) 815 (MH<sup>+</sup>).

#### INTERMEDIÁRIO 15

##### **11,12-Carbonato cíclico -de 4"-(2-oxo-etoxi)-azitromicina**

A uma solução do **Intermediário 14** (0,20 g, 0,23 mmol) em THF (1 mL) e água (1 mL) foi adicionado tetróxido de ósmio (2,0 mL de uma solução 2,5% em THF). Após agitação durante 5 minutos, foi adicionado numa porção periodato de sódio (0,213 g, 1 mmol). A mistura foi vigorosamente agitada durante 12 h a 25 °C antes de ser extinta com Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> aquoso saturado (10 mL). A solução

resultante foi agitada a 25 °C durante 2 h e repartida entre EtOAc (22 mL) e água (5,0 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com EtOAc (2×10 mL). Os extractos orgânicos combinados foram secos (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. A cromatografia flash em coluna (gel de sílica, diclorometano/MeOH NH<sub>3</sub> aq 90:9:0,5) produziu o correspondente aldeído na forma de um sólido amarelo brilhante (ca. 160 mg; rendimento de 81%). MS (*m/z*) 817 (MH<sup>+</sup>).

#### INTERMEDIÁRIO 16

##### 4"-(3-Carboxi-propoxi)-azitromicina

##### a) 11,12-Carbonato cíclico de 4"-(3-metoxycarbonil-alil-oxi)-azitromicina

Uma mistura do **Intermediário 15** (587,6 g, 0,719 mmol) e metoxycarbonilmetileno-trifenilfosforano (360 mg, 1,08 mmol; 1,5 equiv. mol.) em benzeno (7,2 mL) foi aquecida em refluxo durante 18 h. Após arrefecimento até 25 °C; o solvente foi removido sob pressão reduzida. A cromatografia flash em coluna (gel de sílica, diclorometano/MeOH NH<sub>3</sub> aq 90:9:0,5) forneceu éster de metilo insaturado (313,8 mg; 50%) na forma de uma mistura de isómeros *Z* e *E* numa proporção de 1:1 de acordo com análise por LC/MS. MS (*m/z*) 873 (MH<sup>+</sup>).

##### b) 11,12-Carbonato cíclico de 4"-(3-metoxycarbonil-propoxi)-azitromicina

A mistura do **Intermediário 16a** acima (200 mg,

0,23 mmol) foi dissolvida em MeOH (5 L), tratada com Pd/C (50 mg; 10% m/m de Pd) e hidrogenada cataliticamente em aparelho de Parr durante 5 h. Após filtração através de uma almofada de Celite, o filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (eluindo com diclorometano/MeOH NH<sub>3</sub> aq 90:9:0,5) para dar 125 mg (62%) de éster puro na forma de um sólido cristalino incolor. MS (m/z) 875 (MH<sup>+</sup>).

**c) 4"-(3-Carboxi-propoxi)-azitromicina**

A uma mistura do **Intermediário 16b** (875 mg, 1,0 mmol) em THF:água 1:1 (10,0 mL) à temperatura ambiente, foi adicionado LiOH (192 mg, 4,57 mmol) e a mistura reaccional resultante foi agitada à mesma temperatura durante 12 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o sólido foi azeotropado com benzeno (5 mLx5) e finalmente seco em vácuo. O sal de ácido foi dissolvido em água e a solução resultante foi tornada acídica por adição gota a gota de HCl aquoso 2 M. O precipitado foi separado por filtração para dar 787 mg (90%) do composto mencionado em título puro. MS (m/z) 835 (MH<sup>+</sup>).

**INTERMEDIÁRIO 17**

**Ácido 1-etil-4-oxo-6-piperazin-1-il-  
-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico**

**a) Éster de etilo do ácido 6-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico**

Um frasco de Pyrex seco no forno foi carregado

com *terc*-butóxido de sódio (134,5 mg, 1,4 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (2,3-9,2 mg, 0,0025-0,01 mmol) e BINP (4,7-18,7 mg, 0,0075-0,03 mmol). O tubo de Pyrex foi equipado com um septo e a atmosfera de ar foi trocada por argônio, e foram adicionados por seringa THF (2-9 mL), éster de etilo do ácido 6-iodo-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico (372,2 mg, 1,0 mmol) e *N*-Boc-piperazina (223,5 mg, 1,2 mmol). A reação foi aquecida a 80 °C com agitação até o material de partida estar consumido conforme avaliado por análise LC-MS. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com éter (15 mL); filtrada e concentrada. A mistura reaccional crua foi em seguida purificada de novo por cromatografia flash sobre gel de sílica para dar 356,5 mg (83%) do composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo pálido. MS ( $m/z$ ) 430 ( $\text{MH}^+$ ).

**b) Éster de etilo do ácido 1-etil-4-oxo-6-piperazin-1-il-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico**

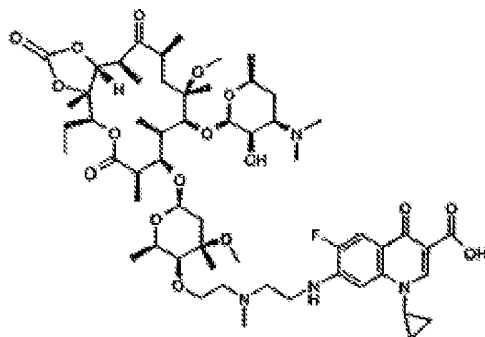
Uma solução do **Intermediário 17a** (429,5 mg, 1,0 mmol) em 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e ácido trifluoroacético (1:1) foi agitada a 0 °C durante 5 horas. O material volátil foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado com éter dietílico e filtrado. O produto resultante (354,7 mg, 80%) foi usado ser purificação posterior no passo seguinte. MS ( $m/z$ ) 330 ( $\text{MH}^+$ ).

c) **Ácido 1-etil-4-oxo-6-piperazin-1-il-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico**

O **Intermediário 17b** foi dissolvido numa mistura de THF, água e 5 eq de NaOH e agitado a 80 °C até a TLC mostrar uma conversão completa do composto mencionado em título. MS ( $m/z$ ) 302 ( $MH^+$ ).

**EXEMPLO 1**

**Bis trifluoroacetato 11,12-Carbonato de 4"-O-(2-{[2-(3-carboxi-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-7-ilamino)-etil]-metilamino}-etil)-6-O-metil-eritromicina A**



a) **2'-O,3'-N-Bis(benziloxycarbonil)-3'-N-desmetil-6-O-metil-eritromicina A**

A uma mistura agitada de 6-O-metil-eritromicina A (20 g, 26,8 mmol) e hidrogenocarbonato de sódio (30 g) arrefecida num banho de gelo foi adicionado em porções cloroformato de benzilo (60 mL). Após 10 min, o banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada durante 15 min. A reacção foi em seguida aquecida a 60-70 °C durante 1 h.

Após arrefecimento, a mistura reaccional foi carregada numa coluna de gel de sílica (150 g) e eluída com um gradiente de acetato de etilo 10-50% em hexano. A evaporação das fracções contendo o produto deu o produto mencionado em título na forma de uma espuma sólida branca (20,22 g); ESMS  $m/z$  1024  $[M+Na]^+$ , 1060  $[M+NH_4+acetonitrilo]^+$ .

**b) 11,12-Carbonato de 4"-O-aliloxicarbonil-2'-O,3'-N-bis-(benziloxicarbonil)-3'-N-desmetil-6-O-metil-eritromicina A**

O **Exemplo 1a** (13 g, 12,97 mmol) em diclorometano (50 mL) a 0 °C sob árgon foi adicionado a piridina (11,5 mL) e uma solução de fosgénio em tolueno (20%; 30 mL). Após 30 min, a mistura foi deixada aquecer até 20 °C. Após 2,5 h, a reacção foi rearrefecida até 0 °C e álcool alílico (5 mL) foi adicionado gota a gota. Após agitação a 0 °C durante 15 min e a 20 °C durante 30 min, a mistura foi vertida em gelo. A extracção com éter dietílico e lavagem com água, ácido cítrico 5% e hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado deu uma solução de produto cru que foi seca, evaporada e purificada por cromatografia (gel de sílica, acetato de etilo 20-50% em hexano) para dar o produto mencionado em título na forma de uma espuma sólida branca (12,5 g); ESMS  $m/z$  1129  $[M+NH_4]^+$ , 1134  $[M+Na]^+$ , 1170  $[M+NH_4+acetonitrilo]^+$ .

**c) 11,12-Carbonato de 4"-O-alil-2'-O,3'-N-bis(benziloxicarbonil)-3'-N-desmetil-6-O-metil-eritromicina A**

O **Exemplo 1b** (7,9 g, 7,1 mmol) em tetra-hidro-

furano (50 mL) foi tratada com tetraquis(trifenilfosfina)-paládio (0,16 g). A reacção foi aquecida em refluxo durante 30 min, depois do que foi adicionado carbonato de metilalilo (1,7 mL). Após mais 1,75 h em refluxo, a reacção foi arrefecida e evaporada até à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia (gel de sílica, acetato de etilo 0-30% em diclorometano) para dar o produto mencionado em título na forma de uma espuma sólida branca (3,93 g); ESMS  $m/z$  1085  $[M+NH_4]^+$ , 1090  $[M+Na]^+$ , 1126  $[M+NH_4+acetonitrilo]^+$ .

**d) 11,12-Carbonato de 2'-O,3'-N-bis(benziloxicarbonil)-4"-O-{2-[2-(3-carboxi-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-7-ilamino)-etilamino]-etil}-6-O-metil-3'-N-desmetil-eritromicina A**

Ao **Exemplo 1c** (0,256 g, 0,25 mmol) em tetra-hidrofurano (1 mL) e água (1 mL) sob árgon foi adicionado tetróxido de ósmio (5% em água; 0,015 mL). Após 5 min, foi adicionado periodato de sódio (0,213 g, 1 mmol). Após 2,5 h, a mistura foi diluída com éter dietílico e água. A fase orgânica foi lavada com tiossulfato aquoso saturado, seca e evaporada até à secura para dar o aldeído cru na forma de uma espuma sólida branca (0,255 g). Este material (0,094 g) em metanol (1,5 mL) e dimetilformamida (1,5 mL) foi tratado com ácido acético (0,15 mL), ácido 7-(2-amino-etilamino)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidroquinolina-3-carboxílico (Yoshida *et al.*, *J. Pharm. Soc. Japan*, **110** (1990) 258) (0,031 g, 0,1 mmol) e tetra-hidretociano-



borato de sódio (0,013 g, 0,2 mmol). Após 3 h, a reacção foi evaporada até à secura e o resíduo foi purificado por cromatografia (gel de sílica, amoníaco metanólico 2 M 0-10% em diclorometano) para dar o produto mencionado em título na forma de uma espuma sólida branca (0,066 g); ESMS  $m/z$  1359  $[M+H]^+$ .

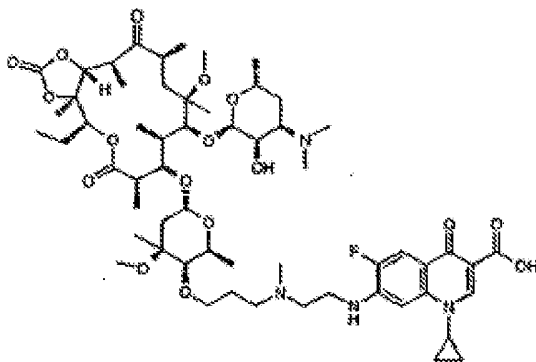
**e) Bis trifluoroacetato 11,12-carbonato de 4"-O-(2-{[2-(3-carboxi-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-7-ilamino)-etil]-metilamino}-etil)-6-O-metil-eritromicina A**

O **Exemplo 1d** (0,066 g) em etanol (20 mL) e dioxano (10 mL) foi hidrogenado a 50 psi sobre hidróxido de paládio (20% em carbono; 0,080 g) durante 72 h. O catalisador foi removido por filtração, bem lavado com dioxano e etanol e os filtrados combinados evaporados até à secura. O resíduo foi recebido em etanol (20 mL) e dioxano (10 mL), e foram adicionados formaldeído aq 28% (2 mL), tampão acetato pH 4,5 0,7 min (2 mL) e hidróxido de paládio (20% em carbono; 0,080 g). A mistura foi hidrogenada a 50 psi durante mais 5 dias, em seguida o catalisador foi removido por filtração, bem lavado com dioxano e etanol e os filtrados combinados evaporados até à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia (gel de sílica, metanol 5-10% em diclorometano, em seguida amoníaco metanólico 2 M 10-20% em diclorometano). As fracções mais tardias continham o produto mencionado em título impuro. As fracções eluídas mais cedo continham 11,12-carbonato de

3'-N-benziloxicarbonil-4"-O-(2-{2-(3-carboxi-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-7-ilamino)-etil]-metilamino}-etil)-6-O-metil-3'-N-desmetil-eritromicina A (0,01 g) que foi dissolvido em etanol (10 mL) e dioxano (5 mL) e hidrogenado a 50 psi sobre paládio (10% em carbono; 0,1 g). Após 3 h, formaldeído aq 28% (1,5 mL), tampão acetato pH 4,5 0,7 M (2,5 mL) foram adicionados e a hidrogenação continuou durante 24 h. Após filtração e evaporação, o resíduo foi purificado por cromatografia (gel de sílica; amoníaco metanólico 2 M 2-15% em diclorometano) dando o produto impuro. Ambos os lotes de produto impuro foram purificados por HPLC preparativa (eluente de acetonitrilo/água/ácido trifluoroacético 0,1%) para dar o composto mencionado em título na forma de uma goma (0,004 g); ESMS  $m/z$  1119  $[M+H]^+$ .

## EXEMPLO 2

**11,12-Carbonato de 4"-O-(3-{[2-(3-carboxi-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-7-ilamino)etil]-metilamino}-propil)-6-O-metil-eritromicina A**



**a) 11,12-Carbonato de 2'-O,3'-N-bis(benziloxicarbonil)-4"-O-(3-hidroxi-  
propil)-3'-N-desmetil-6-O-metil-eritromicina A**

O **Exemplo 1c** (0,97 g, 0,908 mmol) em tetra-hidro-furano (6 mL) foi tratado com 9-BBN (0,5 M em tetra-hidro-furano, 3,6 mL). Após 1,5 h, a reacção foi arrefecida até 0 °C e hidróxido de sódio (2 M; 1,5 mL) e peróxido de hidrogénio (27% em água; 2,1 mL) foram adicionados. Após 5 min, o banho de arrefecimento foi removido e a reacção foi agitada durante 15 min, em seguida diluída com éter dietílico e água. A fase orgânica foi lavada com água e água salgada, seca (MgSO<sub>4</sub>) e evaporada até à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia (gel de sílica; acetato de etilo 0-50% em diclorometano) para dar o produto mencionado em título na forma de uma espuma sólida branca (0,80 g; 76%); ESMS *m/z* 1103 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 1108 [M+Na]<sup>+</sup>.

**b) 11,12-Carbonato de trifluoroacetato do ácido 2'-O,3'-N-bis(benziloxicarbonil)-4"-O-{3-[2-(3-carboxi-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-7-ilamino)-etilamino]-propil}}-6-O-metil-3'-N-desmetil-eritromicina A**

Ao **Exemplo 2a** (0,411 g, 0,378 mmol) em diclorometano (6 mL) a 0 °C sob argon foi adicionado periodinano de Dess-Martin (0,176 g, 0,41 mmol). Após 1,5 h, o banho de arrefecimento foi removido e a reacção agitada durante mais 30 min e em seguida diluída com diclorometano, lavada com hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado, seca (MgSO<sub>4</sub>) e

evaporada até à secura para dar o produto mencionado em título na forma de uma espuma sólida branca (0,42 g). Este material (0,169 g) em metanol (2 mL) e dimetilformamida (2 mL) foi tratado com ácido acético (0,2 mL), ácido 7-(2-aminoetilamino)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidroquinolina-3-carboxílico (0,048 g, 0,16 mmol) e tetra-hidretocianoborato de sódio (0,02 g, 0,32 mmol). Após 1,5 h, a reacção foi evaporada até à secura e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (eluente de acetonitrilo/-água/ácido trifluoroacético 0,1%) para dar o produto mencionado em título (0,10 g); ESMS  $m/z$  1373  $[M+H]^+$ .

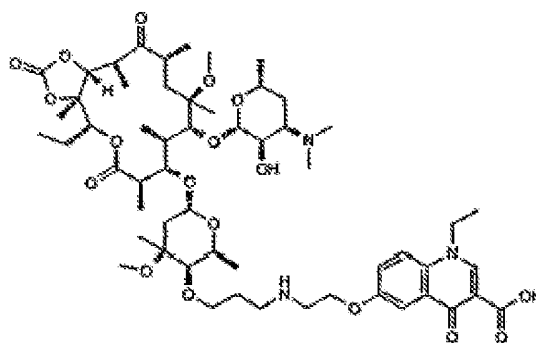
**c) 11,12-Carbonato de 4"-O-(3-{[2-(3-carboxi-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-7-ilamino)-etil]-metilamino}-propil)-6-O-metil-eritromicina A**

O **Exemplo 2b** (0,1 g) em etanol (20 mL) e dioxano (10 mL) foi hidrogenado a 50 psi sobre paládio (10% em carbono; 0,050 g) durante 7 h. Formaldeído aq 28% (2,5 mL), tampão acetato pH 4,5 0,7 min (5 mL) foram adicionados e a hidrogenação continuou durante 24 h. Após filtração e evaporação, diclorometano (10 L) e metanol (2 mL) foram adicionados ao resíduo e o material insolúvel foi removido por filtração. O material solúvel foi passado para baixo numa coluna de gel de sílica eluindo com amoníaco metanólico 2 M 2-15% em diclorometano. As fracções contendo o material mencionado em título foram dissolvidas em etanol (10 mL), formaldeído aq 28% (1 mL) e tampão acetato pH 4,5 0,7 M (2 mL) e a mistura foi

hidrogenada a 50 psi sobre paládio (10% em carbono; 0,1 g) durante 30 h. O catalisador foi removido por filtração e o resíduo foi evaporado até à secura. Diclorometano (10 mL) e metanol (2 mL) foram adicionados ao resíduo e o material insolúvel foi separado por filtração. O material solúvel foi passado para baixo numa coluna de gel de sílica eluindo com amoníaco metanólico 2 M 2-15% em diclorometano para dar o produto mencionado em título na forma de uma goma 0,012 g);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (*inter alia*) 1,8 (2H, m), 2,4 (3H, s), 2,6 (2H, m), 2,8 (2H, m), 3,5 (2H, m), 3,7 (2H, m), 4,55 (1H, d), 4,65 (1H, s), 4,85 (1H, d), 5,0 (1H, dd), 7,2 (1H, d), 7,8 (1H, d), 8,7 (1H, s); ESMS  $m/z$  1133  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### EXEMPLO 3

**11,12-Carbonato bis trifluoroacetato de 4"-O-{3-[2-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-iloxi)-etilamino]-propil}-6-O-metil-eritromicina A**



**a) 11,12-Carbonato de 4"-O-(3-hidroxipropil)-6-O-metil-eritromicina A**

O **Exemplo 2a** (2,57 g, 2,37 mmol) em etanol

(25 mL) e dioxano (25 mL) foi hidrogenado a 50 psi sobre paládio (10% em carbono; 0,2 g) durante 26 h. O catalisador foi removido por filtração e o material solúvel foi recebido em etanol (50 mL), tampão pH 4,5 (4 mL) e solução aquosa de formaldeído 37% (4 mL) foram adicionados e a mistura foi hidrogenada a 50 psi sobre paládio (10% em carbono, 0,5 g). Após 18 h, a mistura reaccional foi filtrada e o catalisador foi bem lavado com etanol e dioxano. Os filtrados combinados foram purificados por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com amoníaco metanólico 2 M 0-10% em diclorometano para dar o produto mencionado em título na forma de uma espuma branca (1,21 g); ESMS  $m/z$  832  $[M+H]^+$ .

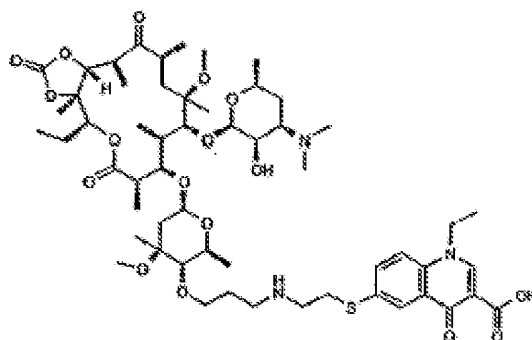
**b) 11,12-Carbonato bis trifluoroacetato de 4"-O-{3-[2-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-iloxi)-etilamino]-propil}-6-O-metil-eritromicina A**

Ao **Exemplo 3a** (0,099 g, 0,119 mmol) em diclorometano (2 mL) a 0 °C sob árgon foi adicionado periodinano de Dess-Martin (0,176 g, 0,41 mmol). Após 15 min, a reacção foi deixada aquecer até 20 °C. Após o tempo de reacção total de 100 min, a mistura reaccional foi diluída com diclorometano, lavada com hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado, seca e evaporada até à secura para dar o aldeído cru na forma de uma espuma sólida branca. Este material em DMF (1 mL) e metanol (1 mL) foi tratado com ácido acético (0,1 mL), **Intermediário 2** (0,038 g, 0,12 mmol), acetato de sódio (0,01 g) e tetra-hidretocianoborato de sódio (0,015 g, 0,24 mol). Após 14 h, a reacção

foi evaporada até à secura e o resíduo foi parcialmente purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com amoníaco metanólico 2 M 5-20% em diclorometano seguido por HPLC preparativa (eluente de acetonitrilo/água/ácido trifluoroacético 0,1%) para dar o produto mencionado em título (0,013 g); ESMS  $m/z$  1090  $[M+H]^+$ .

#### EXEMPLO 4

**11,12-Carbonato bisformato de 4"-O-{3-[2-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-ilsulfanil)-etilamino]-propil}-6-O-metil-eritromicina A**

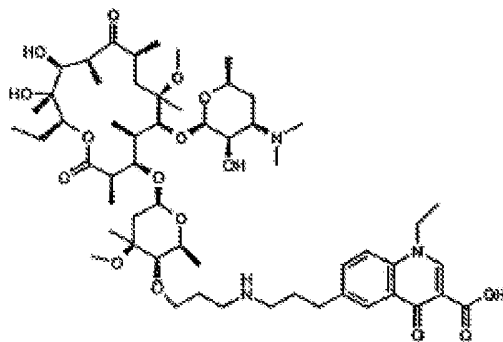


Ao **Exemplo 3a** (0,125 g, 0,119 mmol) em diclorometano (2,5 L) sob árgon foi adicionado periodinano de Dess-Martin (0,095 g, 0,22 mmol). Após 3,5 h, a mistura reaccional foi diluída com diclorometano, lavada com hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado, seca e evaporada até à secura para dar o aldeído cru na forma de uma espuma sólida branca. Este material foi dissolvido em dimetilformamida (1,5 mL) e metanol (1,5 mL) e tratado com ácido acético (0,3mL), **Intermediário 3** (0,081 g, 0,2 mmol), acetato de sódio (0,024 g) e tetra-hidretocianoborato de

sódio (0,015 g. Após 3 h, a reacção foi evaporada até à secura e o resíduo foi parcialmente purificado por HPLC preparativa (eluente de acetonitrilo/água/ácido fórmico 0,1%) para dar o produto mencionado em título (0,024 g);  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (*inter alia*) 1,6 (3H, t), 2,0 (2H, m), 3,05 (2H, m), 3,65 (1H, m), 3,85 (1H, m), 4,4 (2H, q), 4,55 (1H, d), 4,6 (1H, s), 4,85 (1H, d), 5,0 (1H, dd), 7,65 (1H, d), 7,85 (1H, d), 8,35 (2H, s), 8,4 (1H, s); ESMS  $m/z$  1106  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### EXEMPLO 5

**Bisformato de 4"-O-{3-[3-  
-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-il)-  
-propilamino]-propil}-6-O-metil-eritromicina A**



#### a) 4"-O-(1-Imidazol-1-il-carbonil)-6-O-metil-eritromicina A

6-O-Metil-eritromicina A (30 g, 40,1 mmol) em tetra-hidrofurano (100 mL) foi tratada com porções de carbonildiimidazole (16,97 mmol) com arrefecimento por banho de gelo. Após 1 h, o banho de arrefecimento foi removido. Após outras 48 h, tetra-hidrofurano (100 mL) e água (200 mL) foram adicionados lentamente precipitando o

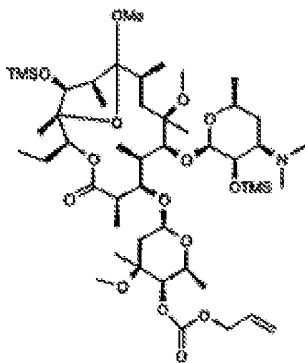


composto mencionado em título, o qual foi recolhido por filtração e seco para dar o composto mencionado em título (24,7 g). A extracção das águas-mães com éter dietílico deu mais material (8,5 g) que foi precipitado em solução de tetra-hidrofurano com água para dar uma outra porção do composto mencionado em título (3,2 g, total de 28,64 g); ESMS  $m/z$  842  $[M+H]^+$ .

**b) 4"-O-(Aliloxycarbonil)-6-O-metil-eritromicina A**

O **Exemplo 5a** (28,64 g, 34 mmol) em diclorometano (100 mL) foi arrefecido até 0 °C e tratado com álcool alílico (13,6 mL) e DBU (5,23 mL). A reacção foi agitada a 0 °C durante 2,5 h e a 20 °C durante 1,75 h. A mistura reaccional foi extinta com ácido cítrico aq 3% (100 mL), as fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com hidrogenocarbonato de sódio sat° e água salgada. Após secagem e evaporação até à secura, o resíduo foi triturado com éter de petróleo (p.e. 40-60 °C) para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido (25,08 g); ESMS  $m/z$  832  $[M+H]^+$ .

**c) 4"-O-(Aliloxycarbonil)-9-di-hidro-9-metoxi-2'-11-bis-O-trimetilsilil-6-O-metil-9,12-anidro-eritromicina A**



O **Exemplo 5b** (22,29 g, 25,6 mmol) em piridina (100 mL) foi tratado com clorotrimetilsilano (26 mL). A reacção foi agitada a 20 °C durante 6 h e deixada arrefecer a 4 °C durante 6 h e deixada a 4 °C durante 16 h. A mistura reaccional foi evaporada até à secura sob pressão reduzida e o resíduo foi recebido em metanol (100 mL). Após 80 min a 20 °C, o solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo foi recebido em acetato de etilo e água. As fases foram separadas, a camada orgânica seca e evaporada até à secura sob pressão reduzida. Tolueno (duas porções de 500 mL) foi adicionado e evaporado sob pressão reduzida para dar o composto mencionado em título cru na forma de uma espuma branca (26,27 g). Este material (5,8 g) foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com amoníaco metanólico 2 M 0-3% em diclorometano para dar o produto mencionado em título na forma de uma espuma sólida branca (3,0 g); ESMS  $m/z$  990  $[M+H]^+$ .

**d) 4"-O-Alil-9-di-hidro-9-metoxi-2'-11-bis-O-trimetilsilil-6-O-metil-9,12-anidro-eritromicina A**

O **Exemplo 5c** (3,0 g, 3,03 mmol) em tetra-hidro-furano (20 mL) foi tratado com tetraquis(trifenilfosfina)-paládio (0,1 g) em refluxo sob árgon. Após 35 min, carbonato de *t*-butil-alilo (F. Houlihan *et al.*, *Can. J. Chem.*, **63** (1985) 153; 1,2 mL) e tetraquis(trifenilfosfina)-paládio (0,1 g) foram adicionados e o refluxo continuou durante mais 1 h. A reacção foi arrefecida e evaporada até à secura sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado

por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com amoníaco metanólico 2 M 0-5% em diclorometano para dar o produto mencionado em título, 1,07 g, na forma de uma espuma branca; ESMS  $m/z$  946  $[M+H]^+$ .

**e) 9-Di-hidro-4"-O-(3-hidroxipropil)-9-metoxi-2'-11-bis-O-trimetilsilil-6-O-metil-9,12-anidro-eritromicina A**

O **Exemplo 5d** (0,255 g, 0,27 mmol) em tetra-hidro-furano (4 mL) sob árgon foi tratado com 9-BBN (0,5 M em tetra-hidrofurano, 1,6 mL). Após 30 min, a reacção foi arrefecida até 0 °C e uma mistura pré-arrefecida de hidróxido de sódio (2 M; 0,5 mL) e peróxido de hidrogénio (27% em água; 0,68 mL) foi adicionada. Tudo isto foi agitado a 0 °C durante 10 min antes da adição de éter dietílico frio e água. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com água e água salgada. Após secagem e evaporação sob pressão reduzida o resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com amoníaco metanólico 2 M 0-10% em diclorometano para dar o produto mencionado em título na forma de uma espuma branca (0,16 g); ESMS  $m/z$  964  $[M+H]^+$ .

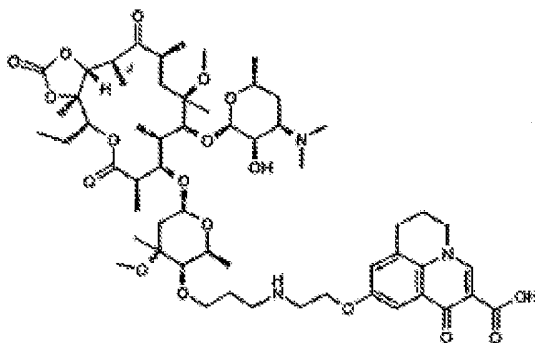
**f) Bisformato de 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-il)-propilamino]-propil}-6-O-metil-eritromicina A**

Ao **Exemplo 5e** (0,16 g, 0,166 mmol) em dicloro-metano (5 mL) sob árgon foi adicionado periodinano de Dess-Martin (0,085 g, 0,2 mmol). Após 1 h, a mistura reaccional foi diluída com diclorometano, lavada com

hidrogenocarbonato de sódio aq. sat°, seca e evaporada até à secura para dar o aldeído cru na forma de uma goma. Este material foi dissolvido em metanol (2,5 mL) e diclorometano (2,5 mL) e tratado com ácido acético (0,25 mL), acetato de sódio (0,028 g), peneiros moleculares 3Å (0,3 g), **Intermediário 4** (0,0625 g, 0,16 mmol) e tetra-hidretocianoborato de sódio (0,030 g). Após 2 h, a reacção foi evaporada até à secura, foi adicionado tolueno (5 mL) e evaporada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (eluente de acetonitrilo/água/ácido fórmico 0,1%) e as fracções ficaram em repouso a 20 °C durante 1 h, o que resultou na perda de protecção. Uma outra purificação por HPLC preparativa (eluente de acetonitrilo/água/ácido fórmico 0,1%) deu o produto mencionado em título (0,034 g); ESMS  $m/z$  1062  $[M+H]^+$ .

#### EXEMPLO 6

**11,12-Carbonato bisformato de 4"-O-{3-[2-(2-carboxi-1-oxo-6,7-di-hidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolina-9-iloxi)-etilamino]-propil}-6-O-metil-eritromicina A**

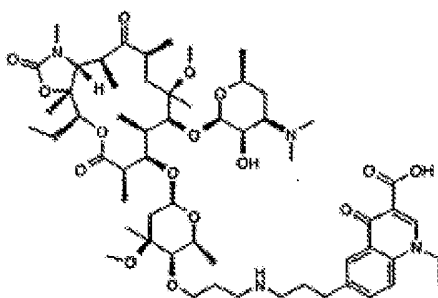


Ao **Exemplo 3a** (0,25 g, 0,33 mmol) em diclorometano (5 mL) sob árgon foi adicionado periodinano de

Dess-Martin (0,14 g, 0,33 mmol). Após 2 h, foi adicionado mais periodinano de Dess-Martin (0,03 g) e a reacção foi agitada durante mais 1,5 h. A mistura reaccional foi diluída com diclorometano, lavada com hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado, seca e evaporada até à secura para dar o aldeído cru na forma de uma espuma sólida branca. Este material (0,042 g, 0,05 mmol) em metanol/DCM (1:1; 2 mL) foi adicionado acetato de sódio (0,008 g, 0,1 mmol), ácido acético (0,1 mL), **Intermediário 5** (0,02 g, 80% puro; 0,05 mmol) e crivos moleculares 3Å (0,1 g). A mistura foi agitada durante 15 min e em seguida uma solução de tetra-hidretocianoborato de sódio (0,063 g, 0,1 mmol) em metanol (0,2 mL) foi adicionada e a agitação continuou durante 3 h. A reacção foi em seguida filtrada, bem lavada com metanol e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado por HPLC de inversão de fases preparativa (MeCN/H<sub>2</sub>O/HCO<sub>2</sub>H 0,1% como eluente) para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo pálido (0,031 g); ESMS *m/z* 1102 [M+H]<sup>+</sup>.

#### EXEMPLO 7

**11,12-Carbamato formato de 4"-O-{3-[2-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-il)-propilamino]-propil}-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-metilamino-eritromicina A**



**a) 11,12-Carbamato de 2'-O-acetil-4"-O-alil-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-metil-amino-eritromicina A**

O **Intermediário 7** (0,315 g, 0,38 mmol), carbonato de *t*-butil-alilo (0,079 g, 0,5 mmol) e tetraquis(trifenil-fosfina)paládio (0,035 g, 0,03 mmol) em THF (10 mL) foram refluxados durante 4 h. Mais carbonato de *t*-butil-alilo (0,04 g, 0,25 mmol) foi adicionado e o refluxo continuou durante mais 1,5 h. A mistura foi em seguida evaporada até à secura e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica (40 g). A eluição com amoníaco metanólico 2 M 0-4,5% em diclorometano deu o composto mencionado em título (0,294 g); ESMS  $m/z$  869  $[M+H]^+$ .

**b) 11,12-Carbamato de 4"-O-Alil-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-metil-amino-eritromicina A**

O **Exemplo 7a** (0,27 g, 0,31 mmol) em metanol (10 mL) foi aquecido a 60 °C durante 8,5 h, a 45 °C durante 15 h, e a 60 °C durante 3 h. A mistura foi em seguida evaporada até à secura para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (0,244 g); ESMS  $m/z$  827  $[M+H]^+$ .

**c) 11,12-Carbamato de 2'-O,3'-N-bis(benziloxicarbonil)-3'-N-desmetil-4"-O-alil-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-metilamino-eritromicina A**

O **Exemplo 7b** (0,24 g, 0,29 mmol) e hidrogenocarbonato de sódio (0,4 g) em cloroformato de benzilo (2 mL)

foram aquecidos a 60 °C durante 3 h. Após arrefecimento, a mistura foi purificada por cromatografia sobre gel de sílica (50 g). A eluição com acetato de etilo 0-50% em éter de petróleo deu o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (0,272 g); ESMS  $m/z$  1098  $[M+H]^+$ .

**d) 11,12-Carbamato de 2'-O,3'-N-bis(benziloxicarbonil)-  
-3'-N-desmetil-4"-O-(3-hidroxipropil)-6-O-metil-11-  
-desoxi-11-(R)-metilamino-eritromicina A**

O **Exemplo 7c** (0,27 g, 0,25 mmol) em THF (8 mL) foi tratado com 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (0,5 M em THF; 1,5 mL; 0,75 mmol). Após 4 h, mais 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (0,5 M em THF; 0,5 mL; 0,25 mmol) foi adicionado. Após mais 1 h mais 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (0,5 M em THF; 1 mL; 0,5 mmol) foi adicionado. Depois de mais 1 h, a solução foi arrefecida num banho de gelo e em seguida peróxido de hidrogénio (30% aq., 1,7 mL, 15 mmol) pré-misturado em hidróxido de sódio (2 N; 2,5 mL, 5 mmol) foi adicionado. O banho de arrefecimento foi removido e a mistura foi agitada durante 0,5 h. A reacção foi diluída com água e extraída com acetato de etilo (x3). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água salgada, secos e evaporados para darem o produto cru. Este foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica (40 g) eluindo com acetato de etilo 30-80% em éter de petróleo, para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (0,139 g); ESMS  $m/z$  1116  $[M+H]^+$ .

**e) 11,12-Carbamato de 4"-O-(3-hidroxipropil)-6-O-metil-  
-11-desoxi-11-(R)-metilamino-eritromicina A**

O **Exemplo 7d** (0,137 g, 0,15 mmol) foi dissolvido em etanol (4 mL) e 1,4-dioxano (6 mL) e foi hidrogenado sobre paládio 10% em carvão vegetal (pasta aq. 50%; 0,06 g) durante 0,5 h. Formaldeído (37% aq.; 0,3 mL), tampão acetato pH 4,5 (0,3 ML) e mais catalisador (0,05 g) foram em seguida adicionados e a mistura foi hidrogenada durante 16 h. A mistura foi em seguida filtrada, lavando bem com etanol e 1,4-dioxano. O filtrado foi evaporado e o resíduo purificado por cromatografia sobre gel de sílica (5 g). A eluição com amoníaco metanólico 2 M 0-6% em diclorometano deu o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (0,038 g); ESMS  $m/z$  845  $[M+H]^+$ .

**f) 11,12-Carbamato de 4"-O-(3-oxipropil)-6-O-metil-11-  
-desoxi-11-(R)-metilamino-eritromicina A**

Ao **Exemplo 7e** (0,082 g, 0,097 mmol) em DCM (3 mL) foi adicionado periodinano de Dess-Martin (0,047 g, 0,11 mmol). A reacção foi agitada durante 1,75 h, em seguida foi adicionado mais oxidante (0,018 g). Após mais 1,5 h, a reacção foi diluída com DCM, lavada com hidrogenocarbonato de sódio aq., seca e evaporada para dar o composto mencionado em título cru na forma de uma espuma branca (0,086 g), o qual foi usado sem purificação; ESMS  $m/z$  843  $[M+H]^+$ .

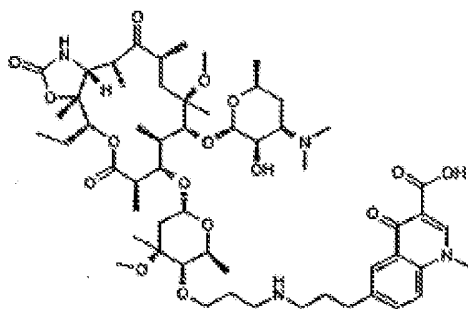


g) **11,12-Carbamato formato de 4"-O-{3-[2-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-il)-propilamino]-propil}-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-metilamino-eritromicina A**

O **Exemplo 7f** (0,082 g, 0,097 mmol) em metanol/DCM (1:1, 4 mL) foi adicionado a acetato de sódio (0,0164 g, 0,2 mmol), ácido acético (0,2 mL), **Intermediário 4** (0,0274 g, 0,1 mmol) e crivos moleculares 3Å (0,2 g). A mistura foi agitada durante 20 min e em seguida uma solução de tetra-hidretocianoborato de sódio (0,0126 g, 0,2 mmol) em metanol (0,3 mL) foi adicionada e a agitação continuou durante 16 h. A reacção foi em seguida filtrada, lavando bem com metanol e DCM e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado por HPLC de inversão de fases preparativa (MeCN/H<sub>2</sub>O/HCO<sub>2</sub>H 0,1% como eluente) para dar o composto mencionado em título na forma de um pó esbranquiçado (0,038 g; 35%); ESMS *m/z* 1101 [M+H]<sup>+</sup>.

**EXEMPLO 8**

**11,12-Carbamato formato de 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-il)-propilamino]-propil}-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A**



**a) 11,12-Carbonato de 2'-O,3'-N-bis(benziloxicarbonil)-3'-N-desmetil-4"-O-[3-(terc-butildimetilsililoxi)propil]-6-O-metil-eritromicina A**

O **Exemplo 2a** (1,85 g, 1,71 mmol) em DMF (10 mL) foi tratado sequencialmente com imidazole (0,128 g, 1,88 mmol) e cloreto de *terc*-butildimetilsililo (0,283 g, 1,88 mmol). A mistura foi agitada durante 20 h e em seguida evaporada. Foi adicionada água e a mistura foi extraída com éter dietílico. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água salgada, secos e evaporados. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica (100 g) eluindo com acetato de etilo 12-42% em éter de petróleo, para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (1,923 g); ESMS  $m/z$  1217  $[M+NH_4]^+$ .

**b) 11,12-Carbamato de 2'-O,3'-N-bis(benziloxicarbonil)-3'-N-desmetil-4"-O-[3-(terc-butildimetilsililoxi)propil]-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A**

O **Exemplo 8a** (1,9 g, 1,58 mmol), carbonildiimidazole (1,28 g, 7,2 mmol) e DBU (0,08 g, 0,52 mmol) foram dissolvidos em THF (10 mL), aquecidos até 40 °C e agitados durante 17 h. Outras porções de carbonildiimidazole e DBU foram adicionados e a reacção foi aquecida a 60 °C durante 6 h e em seguida a 50 °C durante 16 h. A mistura foi em seguida arrefecida num banho de gelo e gás amoníaco foi nela borbulhado durante 8 h. A reacção foi em seguida guardada num frigorífico durante 14 h. Árgon foi em

seguida borbulhado através da mistura antes da adição de *terc*-butóxido de potássio (1 M em THF; 1,74 mL, 1,74 mmol). Após 5 h à temperatura ambiente, foi adicionado mais *terc*-butóxido de potássio (1 M em THF; 1 mL, 1 mmol). Outras duas horas e em seguida mais *terc*-butóxido de potássio (1 M em THF; 0,5 mL, 0,5 mmol) foi adicionado. A mistura foi em seguida agitada durante 64 h. Hidrogeno-carbonato de sódio aquoso foi em seguida adicionado e a mistura foi extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água salgada, secos e evaporados. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica (100 g) eluindo com acetato de etilo 20-52% em éter de petróleo, para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (1,3 g); ESMS  $m/z$  1216  $[M+NH_4]^+$ .

**c) 11,12-Carbamato de 4"-O-[3-(*terc*-butildimetilsililo-xi)propil]-6-O-metil-11-desoxi-11-(*R*)-amino-eritromicina A**

O **Exemplo 8b** (1,4 g, 1,17 mmol) foi dissolvido em metanol (10 mL) e 1,4-dioxano (15 mL) e hidrogenado sobre paládio 10% em carvão vegetal (pasta aq 50%; 0,4 g) durante 6 h. Formaldeído (37% aq; 4 mL), tampão acetato pH 4,5 (4 mL) e mais catalisador (0,2 g) foram em seguida adicionados e a mistura foi hidrogenada durante 24 h e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica (100 g). A eluição com amoníaco metanólico 2 M 0-7% em diclorometano deu o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (0,969 g); ESMS  $m/z$  945  $[M+H]^+$ .

**d) 11,12-Carbamato de 4"-O-(3-hidroxipropil)-6-O-metil-  
-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A**

O **Exemplo 8c** (0,17 g, 0,18 mmol) em THF (4 mL) e ácido acético (0,023 mL, 0,4 mmol) foi tratado com fluoreto de tetrabutilamônio (1 M em THF; 0,4 mL, 0,4 mmol). A mistura foi agitada a 35 °C durante 72 h, em seguida evaporada até à secura e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica (40 g). A eluição com amoníaco metanólico 2 M 0-11% em diclorometano deu o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (0,15 g); ESMS  $m/z$  831  $[M+H]^+$ .

**e) 11,12-Carbamato de 4"-O-(3-oxopropil)-6-O-metil-11-  
-desoxi-11-(R)-aminoeritromicina A**

Ao **Exemplo 8d** (0,085 g, 0,1 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionado periodinano de Dess-Martin (0,051 g, 0,12 mmol) em DCM (1 mL). Foi agitado durante 1,3 h, em seguida diluído com DCM, lavado com hidrogenocarbonato de sódio aq, seco e evaporado para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca (0,097 g), o qual foi usado sem purificação; ESMS  $m/z$  829  $[M+H]^+$ .

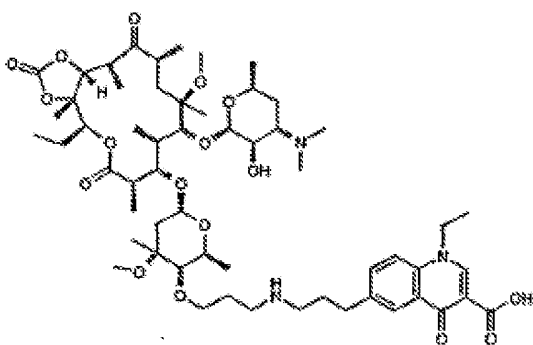
**f) 11,12-Carbamato formato de 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1-  
-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-il)-propilamino]-  
-propil}-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A**

O **Exemplo 8e** (0,082 g, 0,1 mmol) em metanol/DCM (1:1; 1,4 mL) foi adicionado a acetato de sódio (0,025 g,

0,3 mmol), ácido acético (0,2 mL), **Intermediário 4** (0,043 g, 0,11 mmol) e crivos moleculares 3Å (0,2 g). A mistura foi agitada durante 30 min e em seguida uma solução de tetra-hidretocianoborato de sódio (0,0126 g, 0,2 mmol) em metanol (0,3 mL) foi adicionada e a agitação continuou durante 2,5 h. A reacção foi em seguida filtrada, lavando bem com metanol e DCM e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado por HPLC de inversão de fases preparativa (MeCN/H<sub>2</sub>O/HCO<sub>2</sub>H 0,1% como eluente) para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo pálido (0,054 g; 46%); ESMS *m/z* 1087 [M+H]<sup>+</sup>.

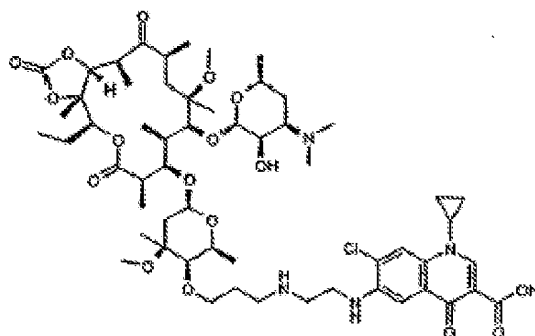
#### EXEMPLO 9

**11,12-Carbonato formato de 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-il)-propilamino]-propil}-6-O-metil-eritromicina A**



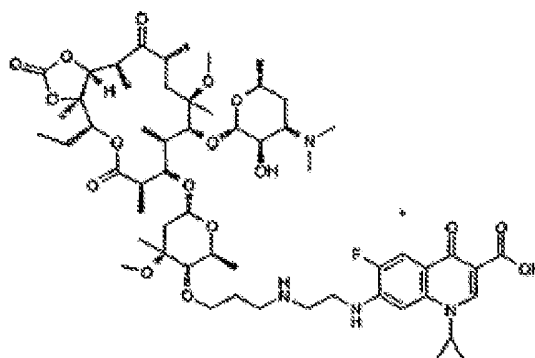
#### EXEMPLO 10

**11,12-Carbonato formato de 4"-O-{3-[2-(3-carboxi-4-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-6-ilamino)-etilamino]-propil}-6-O-metil-eritromicina A**



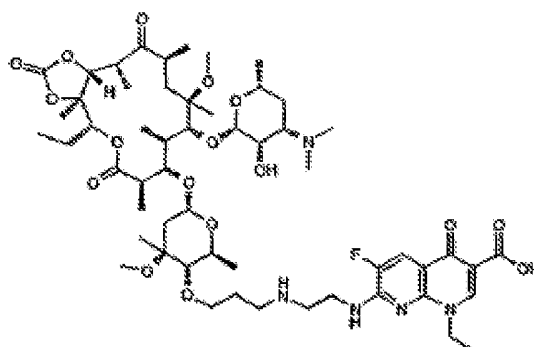
## EXEMPLO 11

11,12-Carbonato formado de 4''-O-{3-[2-(3-carboxi-1-ciclo-propil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-7-ilamino)-etilamino]-propil}-6-O-metil-eritromicina A



## EXEMPLO 12

11,12-Carbonato formado de 4''-O-{3-[2-(3-carboxi-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-[1,8]naftiridin-7-ilamino)-etilamino]-propil}-6-O-metil-eritromicina A



A 11,12-carbonato de 4"-O-(3-hidroxipropil)-6-O-metileritromicina A (0,883 g, 1,06 mmol) em diclorometano (20 mL) sob árgon foi adicionado periodinano Dess-Martin (0,495 g, 1,17 mmol). Após 3 h, periodinano Dess-Martin (0,1 g, 0,24 mmol) foi adicionado e depois de mais 1,5 h, periodinano Dess-Martin (0,11 g, 0,26 mmol) foi adicionado.

A mistura foi agitada durante mais 35 min e em seguida diluída com diclorometano, lavada com hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado, seca, filtrada e concentrada em vácuo para dar o aldeído cru na forma de uma espuma sólida branca. Este material foi dissolvido em metanol (20 mL) e diclorometano (20 mL), em seguida dividida em quatro porções iguais que foram usadas no procedimento geral para a aminação redutora.

#### **Procedimento Geral Para a Aminação Redutora**

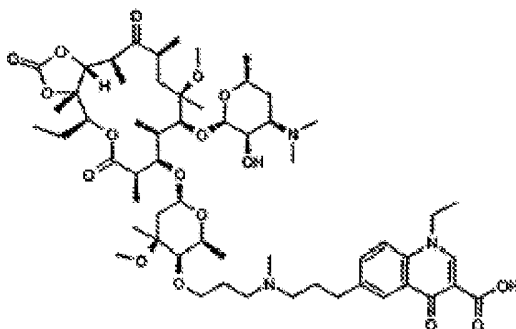
À solução de aldeído em metanol (5 mL) e diclorometano (5 mL) foi adicionado acetato de sódio (0,044 g, 0,54 mmol), ácido acético (0,5 mL), crivos moleculares 3Å (0,5 g) e a amina (0,26 mmol). A mistura foi agitada durante 10 min e em seguida uma solução de tetra-hidretocianoborato de sódio (0,033 g, 0,5 mmol) em metanol (0,5 mL) foi adicionada e a agitação continuou durante 20 h. A reacção foi em seguida filtrada através de Celite e concentrada em vácuo para dar um resíduo que foi purificado por HPLC de inversão de fases preparativa (MeCN/H<sub>2</sub>O/HCO<sub>2</sub>H 0,1% como eluente), em seguida purificada

de novo por cromatografia (gel de sílica, amoníaco metanólico 2 M 0-20% em diclorometano) para dar o composto mencionado em título.

Amina intermediária	Exemplo Nº	Massa de produto (g)	ESMS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup>
4	9	0,096	1088
1	10	0,111	1135
ácido 7-(2-aminoetilamino)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico	11	0,103	1119
6	12	0,084	1108

### EXEMPLO 13

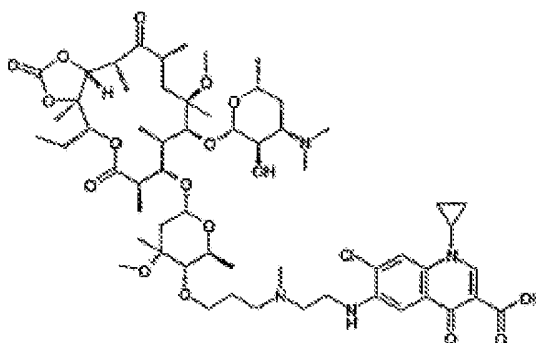
11,12-Carbonato formato de 4"-O-(3-{[2-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-il)propil]-metilamino}-propil)-6-O-metil-eritromicina A



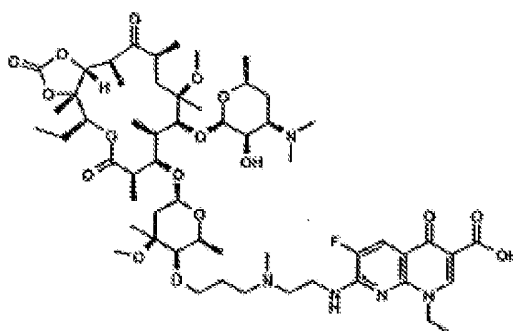
### EXEMPLO 14

11,12-Carbonato de 4"-O-(3-{[2-(3-carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-6-ilamino)etil]-metilamino}-propil)-6-O-metil-eritromicina A



**EXEMPLO 15**

**11,12-Carbonato de 4''-O-(3-{[2-(3-carboxi-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-[1,8]naftiridin-7-ilamino)etil]-metilamino}-propil)-6-O-metil-eritromicina A**

**Procedimento Geral Para N-Metilação**

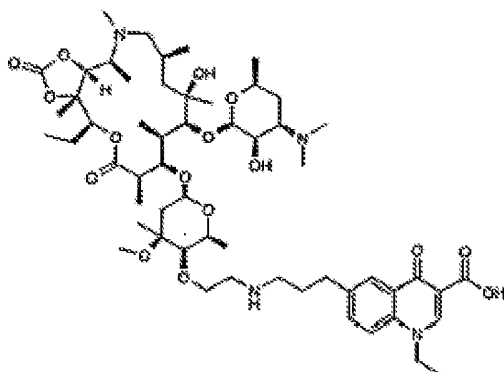
A uma solução de material de partida amina (0,072 mmol), conforme ao quadro abaixo, em clorofórmio (2 mL) foi adicionado ácido fórmico (0,005 mL, 0,144 mmol) e formaldeído (37% em massa em água) (0,011 mL, 0,144 mmol). A mistura foi aquecida a 60 °C durante 3 h, em seguida concentrada em vácuo para dar um resíduo que foi purificado por cromatografia (gel de sílica, amoníaco metanólico 2 M 0-20% em diclorometano) ou por HPLC preparativa

de inversão de fases (eluente MeCN/H<sub>2</sub>O/HCO<sub>2</sub>H 0,1%) para dar o composto mencionado em título.

Material de partida	Exemplo N <sup>o</sup>	ESMS <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup>
Exemplo 9	13	1102
Exemplo 10	14	1149
Exemplo 12	15	1122

#### EXEMPLO 16

**11,12-Carbonato de 4"-O-{2-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-il)propilamino]etil}azitromicina**



#### a) 11,12-Carbonato de 2'-O-acetil-azitromicina

A uma suspensão de 11,12-carbonato de azitromicina (B. A. Jones *et al.*, *Tet. Lett.*, **34** (1993) 4913; 100 g, 0,13 mol) e hidrogenocarbonato de sódio (44 g, 0,52 mol) em diclorometano (400 mL) foi adicionado gota a gota anidrido acético (20,4 mL, 0,2 mol). Após agitação durante a noite, a mistura foi diluída com água (400 mL) e a camada orgânica foi separada, seca e evaporada para produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido branco; ESMS *m/z* 818 (MH<sup>+</sup>).

**b) 11,12-Carbonato de 2'-O-acetil-4"-O-alil-azitromicina**

A uma solução do **Exemplo 16a** (0,408 g, 0,5 mmol) em THF seco (4 mL) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,057 mg, 0,05 mmol) foi adicionado carbonato de alil-*t*-butilo (0,300 g, 1,89 mmol). Após aquecimento em refluxo sob árgon, durante 8 h, a mistura foi arrefecida e o solvente evaporado. A cromatografia do resíduo sobre gel de sílica eluindo com diclorometano contendo uma concentração crescente de metanol (0-1%) deu o composto mencionado em título na forma de uma goma amarela pálida; ESMS  $m/z$  857 ( $MH^+$ ).

**c) 11,12-Carbonato de 2'-O-acetil-4"-O-(2-oxoetoxi)azitromicina**

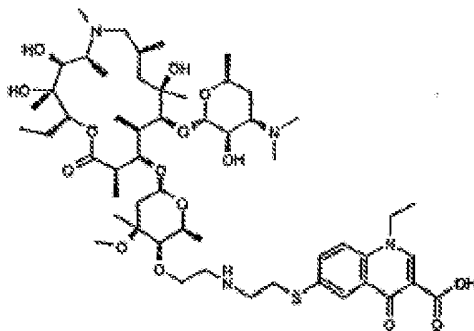
A uma solução arrefecida do **Exemplo 16b** (0,20 g, 0,23 mmol) em THF (1 mL) e água (1 mL) foi adicionado tetróxido de ósmio (15  $\mu$ L de uma solução 4% em água). Após 5 min, periodato de sódio sólido (0,21 g, 1 mmol) foi adicionado numa porção e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h. Hidrogenossulfito de sódio (0,19 g, 1 mmol) foi adicionado e o material orgânico foi extraída com acetato de etilo (2x15 mL). As fracções orgânicas combinadas foram secas e evaporadas para produzirem o composto mencionado em título na forma de uma goma castanha; ESMS  $m/z$  877 ( $MH^+$ ).

d) 11,12-Carbonato de 4"-O-{2-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-il)propilamino]etil}azitromicina

Uma solução do **Exemplo 16c** (0,054 g, 0,063 mmol), **Intermediário 4** (0,05 g, 0,127 mmol) e acetato de sódio (0,011 g, 0,127 mmol) em ácido acético 1%/metanol (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 0,5 h. Tetra-hidretocianoborato de sódio (0,016 mg, 0,25 mmol) foi adicionado. Após 16 h, a mistura foi concentrada e purificada por cromatografia líquida de inversão de fases para produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido branco; ESMS  $m/z$  1076 ( $MH^+$ ).

**EXEMPLO 17**

Tris-trifluoroacetato de 4"-O-{2-[2-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-ilsulfanil)etilamino]etil}-azitromicina



a) 11,12-Carbonato de 2'-O-acetil-4"-O-{2-[2-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-ilsulfanil)-etilamino]etil}azitromicina

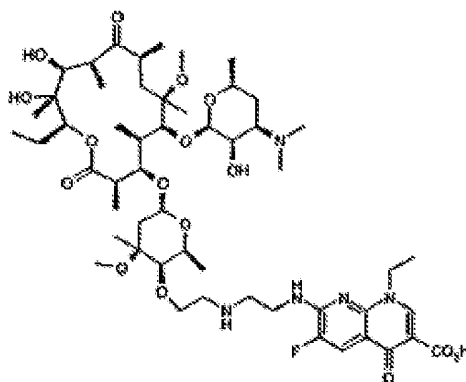
Usando um procedimento semelhante ao descrito no **Exemplo 16d**, o **Exemplo 16c** (0,055 g, 0,063 mmol) e o **Intermediário 3** (0,030 g, 0,95 mmol) deu o composto mencionado em título na forma de um sólido branco; ESMS  $m/z$  1136 ( $MH^+$ ).

**b) Tris-trifluoroacetato de 4''-O-{2-[2-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-ilsulfanil)etilamino]-etil}azitromicina**

Uma solução de **Exemplo 17a** em metanol (2 mL) contendo hidrogenocarbonato de sódio (0,010 g, 0,12 mmol) foi agitada a 50 °C. Após 4 h, a mistura foi arrefecida, filtrada e o solvente foi evaporado para produzir o produto cru. A purificação por cromatografia líquida de inversão de fases deu o composto mencionado em título na forma de uma goma incolor; ESMS  $m/z$  1094 ( $MH^+$ ).

**EXEMPLO 18**

**Monoformato de 4''-O-{2-[2-(3-carboxi-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-[1,8]naftiridin-7-ilamino)etil]-amino)-etil}-6-O-metil-eritromicina A**



**a) 9-Desidro-9-metoxi-4"-O-2-oxoetil-2',11-bis-O-tri-metilsilil-6-O-metil-9,12-anidro-ritromicina A**

Ao **Exemplo 5d** (0,6 g, 0,64 mmol) em THF (2,5 mL) e água (2,5 mL) sob árgon foi adicionado tetróxido de ósmio (solução 4% em água; 0,04 mL). Após 5 min, periodato de sódio (0,535 g, 2,5 mmol) foi adicionado. Após agitação durante 4,5 h, a reacção foi diluída com acetato de etilo (20 mL) e lavada com tiossulfato de sódio aquoso saturado (5 mL) e água salgada (5 mL). Após secagem com sulfato de magnésio, a solução foi evaporada para dar o material mencionado em título na forma de uma espuma branca (0,62 g); ESMS  $m/z$  966  $[M+H_2O+H]^+$ .

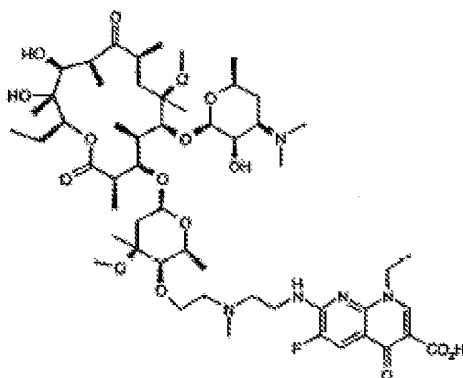
**b) Monoformato de 4"-O-{2-[2-(3-carboxi-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-[1,8]naftiridin-7-ilamino)etil]-amino)-etil}-6-O-metil-eritromicina A**

Ao **Exemplo 18a** (0,1 g, 0,1 mmol) em metanol/DCM (1:1; 3 mL) foi adicionado acetato de sódio (0,025 g, 0,3 mmol), ácido acético (0,15 mL), **Intermediário 6** (0,041 g, 0,01 mmol) e peneiros moleculares 3 Å (0,2 g). A mistura foi agitada durante 45 min, em seguida uma solução de tetra-hidretocianoborato de sódio (0,0128 mg, 0,2 mmol) em metanol (0,8 mL) foi adicionada e a agitação continuou durante 3 h. A reacção foi em seguida filtrada, lavando bem com metanol, e os filtrados combinados foram evaporados. O resíduo foi dissolvido em acetonitrilo (20 L) e ácido fórmico aq 1% (15 mL) durante 10 min a 20 °C antes de

evaporação até à secura. O produto cru foi purificado por HPLC de inversão de fases preparativa (eluente MeCN/H<sub>2</sub>O/HCO<sub>2</sub>H 0,1%) para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma amarela (0,037 g); ESMS *m/z* 1068 [M+H]<sup>+</sup>.

#### EXEMPLO 19

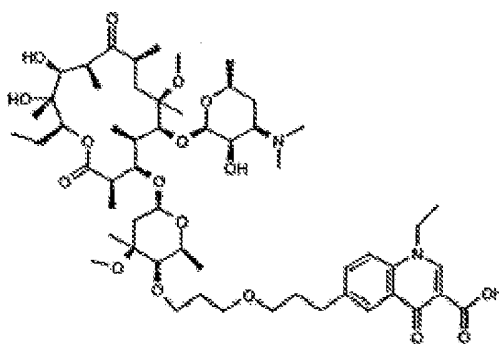
**4"-O-{2-[2-(3-carboxi-1-etil-6-fluoro-  
-4-oxo-1,4-di-hidro-[1,8]naftiridin-7-ilamino)etil]-  
-metilamino}-etil}-6-O-metil-eritromicina A**



A uma solução do **Exemplo 18** (0,033 g) em clorofórmio (1 mL) foi adicionado ácido fórmico (0,005 mL, 0,144 mmol) e formaldeído (37% em massa em água) (0,005 mL, 0,144 mmol). A mistura foi aquecida a 60 °C durante 3 h quando mais porções de 0,005 mL dos reagentes foram adicionados. Após mais 1,5 h de aquecimento, a mistura reacional foi concentrada em vácuo para dar um resíduo que foi purificado por HPLC de inversão de fases preparativa (eluente MeCN/H<sub>2</sub>O/HCO<sub>2</sub>H 0,1%) para dar o composto mencionado em título (0,016 g); ESMS *m/z* 1082 [M+H]<sup>+</sup>.

## EXEMPLO 20

Monoformato de 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1-etil-  
-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-il)-propoxi]-  
-propil}-6-O-metil-eritromicina A



a) Éster de etilo de 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-  
-1,4-di-hidro-quinolin-6-il)-propoxi]-prop-1-enil)-  
-6-O-metil-eritromicina A

Ao **Exemplo 5e** (0,12 g, 0,125 mmol) e **Intermediário 8** (0,1 g) em THF (2 mL) sob árgon foi adicionado tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,007 g). A reacção foi aquecida em refluxo durante 15 min depois do que mais **Intermediário 8** (0,1 g) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,007 g) foram adicionados. Após mais 40 min em refluxo, foram adicionados mais **Intermediário 8** (0,075 g) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,007 g). A reacção foi refluxada durante mais 35 min, arrefecida e evaporada. O resíduo foi recebido em acetonitrilo/ácido fórmico 0,2 M (50 mL; 50:50) e deixado a 20 °C durante 20 h. Após



evaporação até à secura, o resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com amoníaco metanólico 2 M 0-10% em diclorometano para produzir o composto mencionado em título na forma de uma goma (0,175 g); ESMS  $m/z$  1089  $[M+H]^+$ .

**b) Éster de etilo de 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-il)-propoxi]-propil}-6-O-metil-eritromicina A**

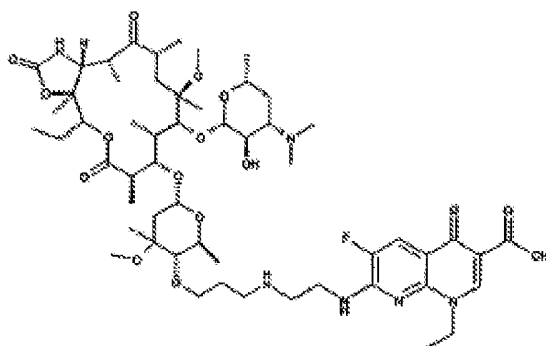
O **Exemplo 20a** (0,175 g) em etanol foi hidrogenado a 20 °C e 1 atm sobre Pd 10%/C (0,05 G) durante 3 h. A reacção foi filtrada e o filtrado evaporado para dar o produto mencionado em título (0,175 g) na forma de uma goma; ESMS  $m/z$  1091  $[M+H]^+$ .

**c) 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-il)-propoxi]-propil}-6-O-metil-eritromicina A**

O **Exemplo 20b** (0,175 g) em 1,4-dioxano (5 mL) sob árgon foi tratado com água (1 mL) contendo hidróxido de lítio (0,012 g). Após agitação durante 75 min, a mistura reaccional foi evaporada até um baixo volume e o resíduo recebido em água e foi adicionado CO<sub>2</sub> sólido. Após evaporação até à secura, o resíduo foi purificado por HPLC de inversão de fases preparativa (eluente MeCN/H<sub>2</sub>O/HCO<sub>2</sub>H 0,1%) para dar o composto mencionado em título (0,036 g); ESMS  $m/z$  1036  $[M+H]^+$ .

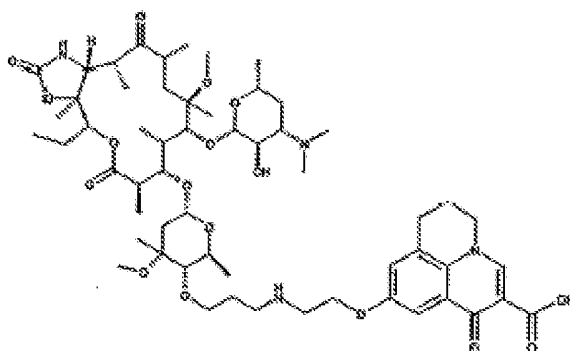
## EXEMPLO 21

11,12-Carbamato formato de 4"-O-{3-[2-(3-carboxi-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-[1,8]naftiridin-7-ilamino)-etilamino]-propil}-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A



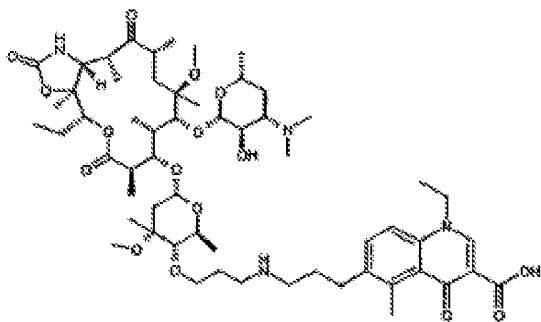
## EXEMPLO 22

11,12-Carbamato formato de 4"-O-{3-[2-(2-carboxi-1-oxo-6,7-di-hidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-9-iloxi)-etilamino]-propil}-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A



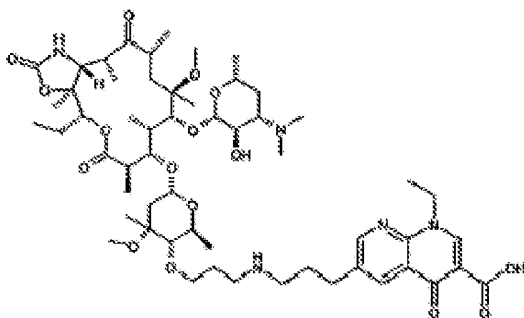
## EXEMPLO 23

11,12-Carbamato formato de 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1-etil-5-metil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-il)-propilamino]-propil}-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A



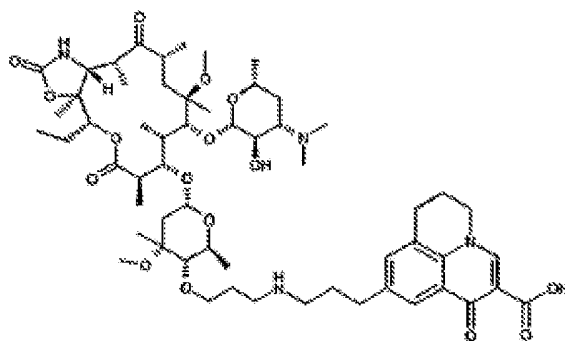
## EXEMPLO 24

11,12-Carbamato formato de 4''-O-{3-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-6-[1,8]naftiridinil)-propilamino]-propil}-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A



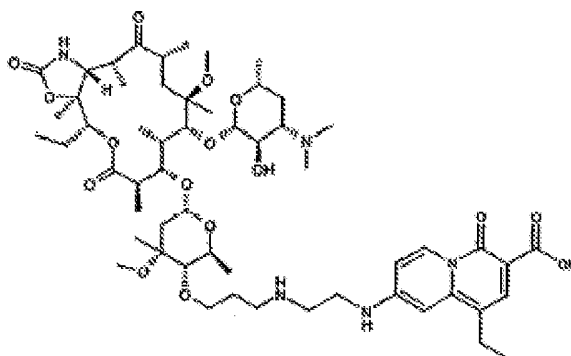
## EXEMPLO 25

11,12-Carbamato formato de 4''-O-{3-[2-(2-carboxi-1-oxo-6,7-di-hidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-9-il)-propilamino]-propil}-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A



## EXEMPLO 26

11,12-Carbamato formato de 4"-O-{3-[2-(3-carboxi-1-etil-  
-4-oxo-4-*H*-quinolizina-7-ilino)]-propil}-6-O-metil-  
-11-desoxi-11- (*R*)-amino-eritromicina A

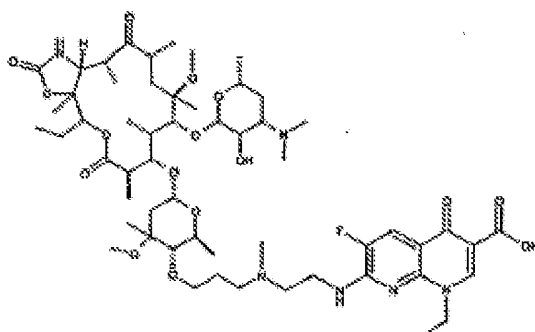


Usando o método do **Exemplo 8f**, os aminoácidos do quadro abaixo foram convertidos aos compostos mencionados em título. A purificação foi por cromatografia (gel de sílica, amoníaco metanólico 2 M 0-20% em diclorometano) e/ou por HPLC preparativa de inversão de fases (eluente MeCN/H<sub>2</sub>O/HCO<sub>2</sub>H 0,1%) conforme apropriado.

Intermediário	Exemplo N°	ESMS <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup>
6	21	1107
5	22	1101
9	23	1101
11	24	1088
12	25	1099
3	Intermediário 13	1105
10	26	1088

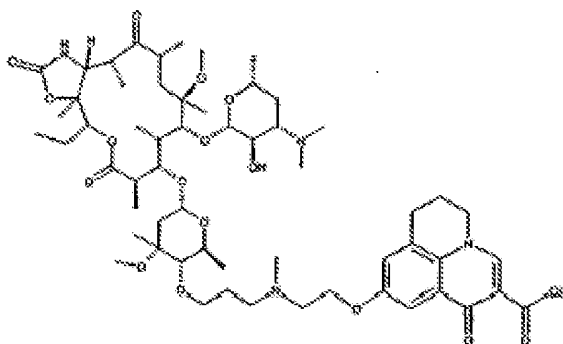
## EXEMPLO 27

11,12-Carbamato formado de 4"-O-{3-[[2-(3-carboxi-1-etil-  
-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-[1,8]naftiridin-7-ilamino)-  
-etil]-metilamino]-propil}-6-O-metil-11-desoxi-  
-11-(R)-amino-eritromicina A



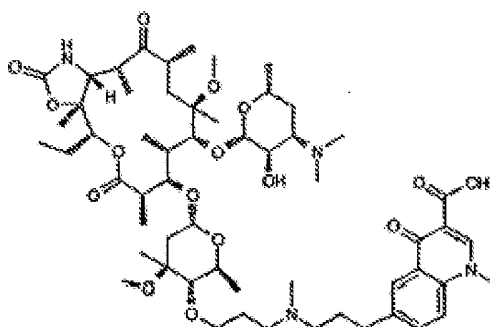
## EXEMPLO 28

11,12-Carbamato formado de 4"-O-{3-[[2-(2-carboxi-1-oxo-  
-6,7-di-hidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-9-iloxi)-  
-etil]-metilamino]-propil}-6-O-metil-11-desoxi-  
-11-(R)-amino-eritromicina A



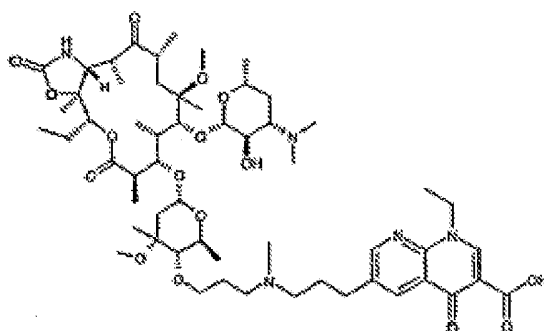
## EXEMPLO 29

11,12-Carbamato formado de 4"-O-{3-[[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-il)-propil]-metilamino]-propil}-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A



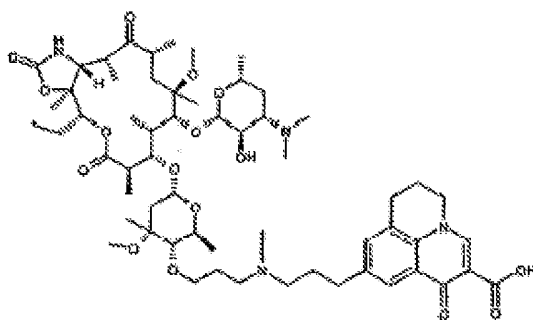
## EXEMPLO 30

11,12-Carbamato de 4"-O-{3-[[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-6-[1,8]naftiridinil)-propil]-metilamino]-propil}-6-O-metil-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A

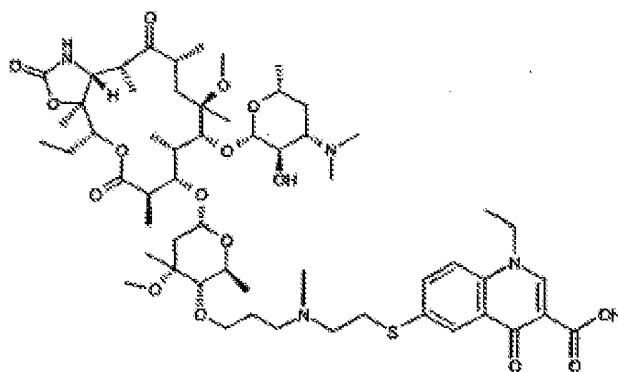


## EXEMPLO 31

11,12-Carbamato de 4"-O-{3-[[3-(2-carboxi-1-oxo-6,7-di-hidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-9-il)-propil]-metilamino]-propil}-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A

**EXEMPLO 32**

**11,12-Carbamato de 4''-O-{3-[[2-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-ilsulfanil)-etil]-metilamino]-propil}-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A**

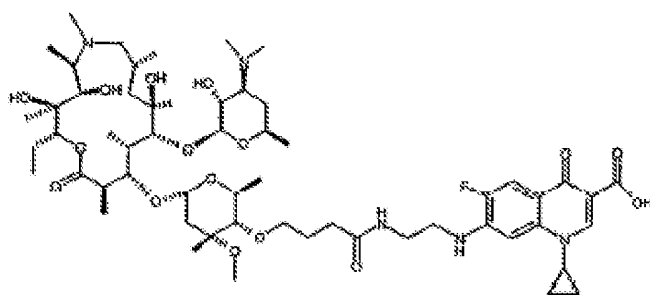


A uma solução de material de partida conforme o quadro abaixo em clorofórmio (30 mL/mmol) foram adicionados ácido fórmico (4 equivalentes) e formaldeído (37% em massa em água) (2 equivalentes). A mistura foi aquecida a 60 °C durante 3 h e em seguida concentrada em vácuo para dar um resíduo que foi purificado por cromatografia (gel de sílica, amoníaco metanólico 2 M 0-20% em diclorometano) e/ou por HPLC preparativa de inversão de fases (eluente MeCN/H<sub>2</sub>O/HCO<sub>2</sub>H 0,1%) para dar o composto mencionado em título.

Material de partida	Exemplo N°	ESMS $m/z$ $[M+H]^+$
Exemplo 21	27	1121
Exemplo 22	28	1115
Exemplo 8	29	1101
Exemplo 24	30	1102
Exemplo 25	31	1113
Intermediário 13	32	1119

**EXEMPLO 33**

**4"-O-{3-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-7-ilamino)-etilcarbamoil]-propil}-  
-azitromocina**



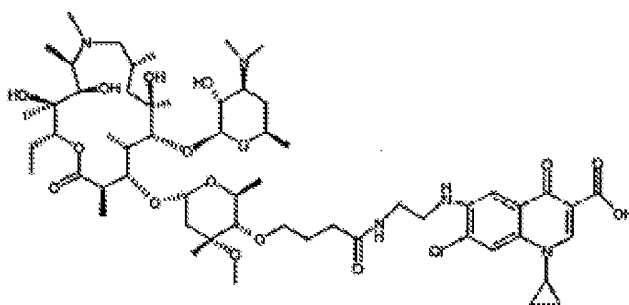
DIPEA (201,4  $\mu$ L, 1,4 eq. mol.) foi adicionada gota a gota via uma seringa a 0 °C e uma solução do **Intermediário 16c** (181,7 mg, 0,22 mmol) e HBTU (81,7 mg, 0,22 mmol) em DMF seca (2,6 mL). A mistura foi agitada durante 15 minutos antes de ácido 7-(2-amino-etilamino)-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico (48,7 mg, 0,16 mmol) ser adicionado ao longo de um período de 30 minutos. A mistura reaccional foi agitada à



temperatura ambiente durante a noite e em seguida diluída com água (30 mL). A fase aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc (2×50 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas sequencialmente com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (30 mL) e água salgada (30 mL). A secagem com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e a evaporação produziu 127,5 mg (71%) do composto mencionado em título na forma de um sólido incolor. MS (*m/z*) 1122 (MH<sup>+</sup>).

#### EXEMPLO 34

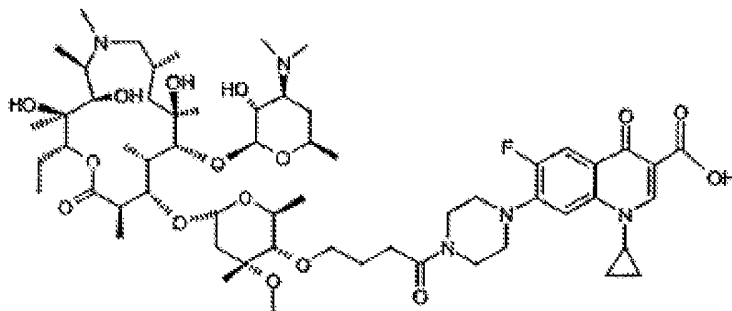
**4"-O-{3-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-ilamino)-etilcarbamoil]-propil}-azitromocina**



Partindo do **Intermediário 16c** (834 mg, 1,0 mmol) e **Intermediário 1** (234,9 mg, 0,73 mmol) usando um procedimento semelhante ao descrito no **Exemplo 33**, foi obtido o composto mencionado em título (620,5 mg). MS (*m/z*) 1138 (MH<sup>+</sup>).

#### EXEMPLO 35

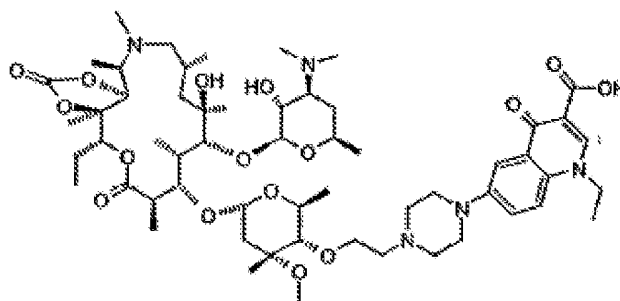
**4"-O-{4-[4-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-7-il)-piperazin-1-il]-4-oxo-butil}-azitromocina**



Partindo do **Intermediário 16c** (667,2 mg, 0,8 mmol) e ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-piperazin-1-il-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico (192,7 mg, 0,58 mmol) usando um procedimento semelhante ao descrito no **Exemplo 33**, foi obtido o composto mencionado em título (460,3 mg). MS ( $m/z$ ) 1148 ( $MH^+$ ).

#### EXEMPLO 36

**11,12-Carbonato cíclico de 4"-O-{2-[4-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-il)-piperazin-1-il]-etil}-azitromocina**

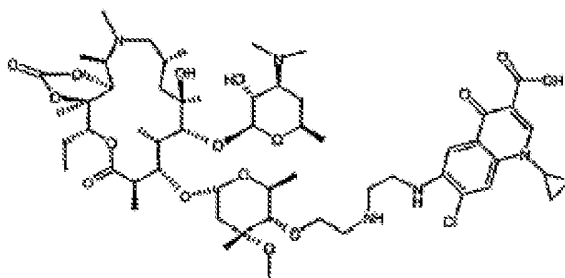


O **Intermediário 15** (114,4 mg, 0,14 mmol) foi dissolvido em 0,9 mL de metanol. Três equivalentes de **Intermediário 17c** (126,6 mg, 0,42 mmol) foram adicionados

na forma de uma solução 1 M em metanol (0,42 mL), seguido por 0,43 mL de uma solução 1 M de ácido acético em metanol. O pH foi verificado e ajustado até cerca de 6 com ácido acético, se necessário. Foi adicionado NaCNBH<sub>3</sub> na forma de uma solução 0,3 M em metanol (0,19 mL) preparada recentemente e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A reacção foi extinta com umas poucas gotas de água e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica (MeOH 1-5%/triethylamina 0,5-1%/diclorometano) para dar 100,3 mg (75%) do composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo. MS (*m/z*) 1102 (MH<sup>+</sup>).

#### EXEMPLO 37

**11,12-Carbonato cíclico de 4"-O-{2-[2-(3-carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-6-ilamino)-etilamino]-etil}-azitromocina**

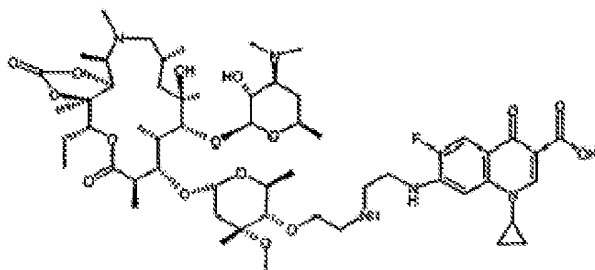


Este método foi adaptado do trabalho de Debono *et al.* (*J. Antibiot.*, **42** (1989) 1253-1267). Uma solução de **Intermediário 15** (955,9 mg, 1,17 mmol), **Intermediário 1** (563,1 mg, 1,75 mmol) e 22,5 mL de EtOAc foi aquecida a 70 °C com agitação. Ácido fórmico (58,9 mg, 1,28 mmol) foi

adicionado gota a gota à solução e a temperatura foi diminuída até 65 °C. A agitação e o aquecimento continuaram durante 5 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a solução de reacção foi lavada duas vezes com porções de 25 mL de NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado e uma vez com 20 mL de NaCl aquoso saturado. Os extractos combinados foram secos sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para fornecerem o produto cru na forma de uma espuma amarela. Este material foi recebido em 100 mL de ET<sub>2</sub>O quente; os insolúveis foram filtrados e guardados. O filtrado foi tratado com 30 mL de hexano quente e de novo a matéria insolúvel resultante foi filtrada e guardada. O filtrado foi concentrado até cerca de 7,5 mL eliminando por ebulição o solvente em excesso. A solução resultante foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente e em seguida arrefecida até 5 °C durante várias horas. Um precipitado incolor formou-se (630,6 mg): O filtrado foi combinado com os insolúveis que foram guardados e a mistura foi em seguida cromatografada sobre gel de sílica. A eluição com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 9:1 contendo NH<sub>4</sub>OH 1% produziu uma quantidade adicional do produto mencionado em título (420,3 mg; rendimento global de 80%). MS (m/z) 1122 (MH<sup>+</sup>).

#### EXEMPLO 38

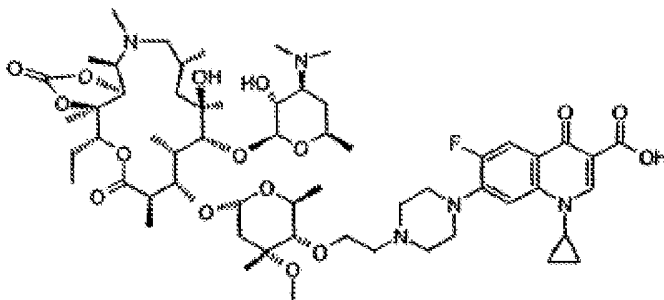
**11,12-Carbonato cíclico de 4"-O-{2-[2-(3-carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-7-ilamino)-etilamino]-etil}-azitromocina**



A uma solução agitada magneticamente do **Intermediário 15** (2,17 g, 2,65 mmol) em 8 mL de metanol foi adicionado ácido 7-(2-amino-etilamino)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidroquinolina-3-carboxílico (1,62 g, 5,3 mmol). Depois de ser agitada à temperatura ambiente durante 30 min, a solução foi tratada com 0,15 mL (2,65 mmol) de HOAc e arrefecida até 0 °C. Em 2 mL de MeOH, 563,4 mg (2,66 mmol) de NaBH(OAc)<sub>3</sub> foram em seguida adicionados ao longo de um período de 10 min. A agitação e o arrefecimento continuaram durante 10 min. A mistura reaccional foi manipulada e o produto cru foi cromatografado sobre gel de sílica para fornecer 1,99 g (68%) do produto mencionado em título. MS (*m/z*) 1108 (MH<sup>+</sup>).

### EXEMPLO 39

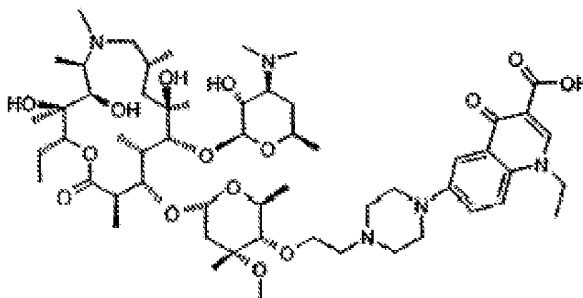
**11,12-Carbonato cíclico de 4"-O-{2-[4-(3-carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-azitromocina**



Partindo do **Intermediário 14** (817 ng, 1,0 mmol) e ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-piperazin-1-il-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico (994,1 mg, 3,0 mmol), usando um procedimento semelhante ao descrito no **Exemplo 36**, foi obtido o composto mencionado em título (702,1 mg). MS ( $m/z$ ) 1132 ( $MH^+$ ).

#### EXEMPLO 40

**4"-O-{2-[4-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-il)-piperazin-1-il]-etil}-azitromocina**

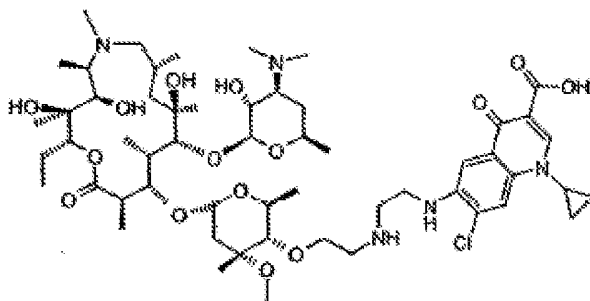


A uma solução do **Exemplo 36** (1,101 g, 1,0 mmol) numa mistura de THF-água (1:1; 10,0 mL), foi adicionado LiOH (192 mg, 4,6 mmol) à temperatura ambiente, e a mistura reaccional resultante foi agitada à mesma temperatura durante 12 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o sólido foi azeotropado com tolueno (5x5 mL) e finalmente seco em vácuo. O sal de ácido foi dissolvido em água e a solução resultante foi tornada acídica por adição gota a gota de HCl aquoso (2 M). O precipitado foi separado por filtração para dar 688,9 mg (64%) do composto

mencionado em título na forma de um sólido incolor. MS  
 ( $m/z$ ) 1076 ( $MH^+$ ).

**EXEMPLO 41**

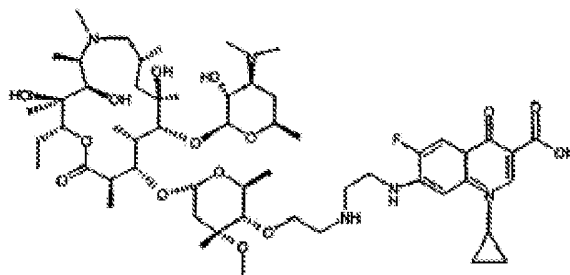
**4"-O-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-  
-di-hidroquinolin-6-ilamino)-etilamino]-etil}-azitromocina**



Partindo do **Exemplo 37** (504,9 mg, 0,45 mmol) de acordo com o procedimento do **Exemplo 40**, foi obtido o composto mencionado em título (399,8 mg). MS ( $m/z$ ) 1096 ( $MH^+$ ).

**EXEMPLO 42**

**4"-O-{2-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-  
-di-hidroquinolin-7-ilamino)-etilamino]-etil}-azitromocina**



Partindo do **Exemplo 38** (686,3 mg, 0,62 mmol) de acordo com o procedimento do **Exemplo 40**, foi obtido o composto mencionado em título (671,1 mg). MS ( $m/z$ ) 1082 ( $MH^+$ ).

#### DADOS BIOLÓGICOS

Usando um método de diluição em caldo padrão em microtitulação, os compostos foram testados à actividade antibacteriana. Os compostos nos exemplos acima deram concentrações inibidoras mínimas (MICs) inferiores a 1 micrograma por mililitro contra estirpes sensíveis a eritromicina e resistentes a eritromicina de *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus pyogenes*.

Além disso, foi determinada a MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) de compostos de teste contra vários organismos, incluindo:

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

Os Exemplos 1, 2, 5-7, 13, 15, 18-23, 25 e 27-32 têm uma MIC  $\leq 1 \mu\text{g/mL}$  contra *S. aureus* Smith ATCC 13709, *S. pneumoniae* SP030, *S. pyogenes* 3565 e *E. faecalis* ATCC 29212.

Os Exemplos 1, 2, 4, 6, 13-16, 18-21, 23 e 27-32 têm uma MIC  $\leq 4 \mu\text{g/mL}$  contra *H. influenzae* ATCC 49247 e *M. catarrhalis* ATCC 23246.

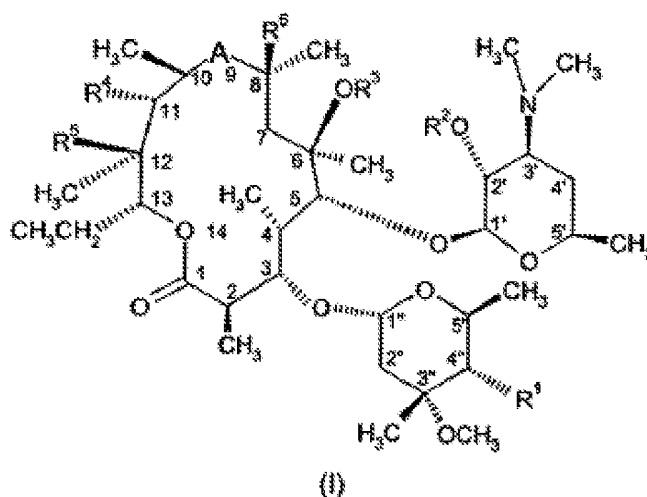


Os Exemplos 1-4, 6, 7, 9-15 têm uma MIC  $\leq 1$   $\mu$ g/mL contra estirpes resistentes a eritromicina de *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus pyogenes*.

Lisboa, 28 de Novembro de 2006

**REIVINDICAÇÕES**

1. Um composto de fórmula (I)



em que

A é um radical bivalente seleccionado de entre  $-C(O)-$ ,  $-C(O)NH-$ ,  $-NHC(O)-$ ,  $-N(R^7)-CH_2-$ ,  $-CH_2-N(R^7)-$ ,  $-CH(NR^8R^9)-$  e  $-C(=NR^{10})-$ ;

$R^1$  é  $-O(CH_2)_dXR^{11}$ ;

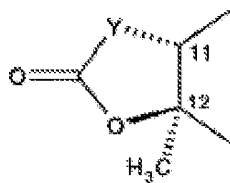
$R^2$  é hidrogénio ou um grupo de protecção de hidroxilo;

$R^3$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_4$  ou alcenilo  $C_3-C_6$  facultativamente substituído por heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 membros;

$R^4$  é hidroxil, alceniloxi  $C_3-C_6$  facultativamente substituído por heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 membros, ou alcoxi  $C_1-C_6$  facultativamente substituído por alcoxi  $C_1-C_6$  ou  $-O(CH_2)_eNR^7R^{12}$ ,

$R^5$  é hidroxil, ou

$R^4$  e  $R^5$  tomados em conjunto com os átomos intervenientes formam um grupo cíclico tendo a seguinte estrutura:



em que

Y é um radical bivalente seleccionado de entre  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CN})-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{13})-$  e  $-\text{CH}(\text{SR}^{13})-$ ;

$\text{R}^6$  é hidrogénio ou flúor;

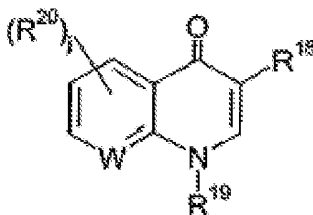
$\text{R}^7$  é hidrogénio ou alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ;

$\text{R}^8$  e  $\text{R}^9$  são cada um independentemente hidrogénio, alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{10})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$  ou  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ , ou

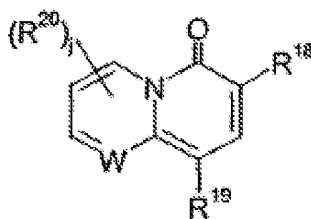
$\text{R}^8$  e  $\text{R}^9$  em conjunto formam  $=\text{CH}(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_{\text{f}}\text{arilo}$ ,  $-\text{CH}(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_{\text{f}}\text{heterociclilo}$ ,  $=\text{CR}^{14}\text{R}^{15}$  ou  $=\text{C}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ , em que os grupos alquilo, arilo e heterociclilo são facultativamente substituídos por até três grupos independentemente seleccionados de  $\text{R}^{16}$ ;

$\text{R}^{10}$  é  $-\text{OR}^{17}$ , alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ,  $-(\text{CH}_2)_g\text{arilo}$ ,  $-(\text{CH}_2)_g\text{heterociclilo}$  ou  $-(\text{CH}_2)_h\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OR}^{17}$ , em que cada grupo  $\text{R}^{10}$  é facultativamente substituído por até três grupos independentemente seleccionados de  $\text{R}^{16}$ ;

$\text{R}^{11}$  é um grupo heterocíclico tendo a seguinte estrutura:



ou



$R^{12}$  é hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_6$ ;

$R^{13}$  é hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_4$  facultativamente substituído por um grupo seleccionado de entre fenilo facultativamente substituído, heteroarilo de 5 ou 6 membros facultativamente substituído e heteroarilo bicíclico condensado de 9 ou 10 membros facultativamente substituído;

$R^{14}$  e  $R^{15}$  são cada um independentemente hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_6$ ;

$R^{16}$  é halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido,  $-C(O)R^{21}$ ,  $-C(O)OR^{21}$ ,  $-OC(O)R^{21}$ ,  $-OC(O)OR^{21}$ ,  $-NR^{22}C(O)R^{23}$ ,  $-C(O)NR^{22}R^{23}$ ,  $-NR^{22}R^{23}$ , hidroxí, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-S(O)_k$ -alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_m$ arilo ou  $-(CH_2)_m$ heteroarilo, em que o grupo alcoxi é facultativamente substituído por até três grupos independentemente seleccionados de entre  $-NR^{14}R^{15}$ , halogéneo e  $-OR^{14}$ , e os grupos arilo e heteroarilo são facultativamente substituídos por até cinco grupos independentemente seleccionados de entre halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido,  $-C(O)R^{24}$ ,  $-C(O)OR^{24}$ ,  $-OC(O)OR^{24}$ ,  $-NR^{25}C(O)R^{26}$ ,  $-C(O)NR^{25}R^{26}$ ,  $-NR^{25}R^{26}$ , hidroxí, alquilo  $C_1-C_6$  e alcoxi  $C_1-C_6$ ;

$R^{17}$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , alcenilo  $C_3-C_6$  ou um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, alcenilo e

heterocíclico são facultativamente substituídos por até três substituintes independentemente seleccionados de entre grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros facultativamente substituído, heteroarilo de 5 ou 6 membros facultativamente substituído,  $-OR^{27}$ ,  $-S(O)_nR^{27}$ ,  $-NR^{27}R^{28}$ ,  $-CONR^{27}R^{28}$ , halogéneo e ciano;

$R^{18}$  é hidrogénio,  $-C(O)OR^{29}$ ,  $-C(O)NHR^{29}$ ,  $-C(O)CH_2NO_2$  ou  $-C(O)CH_2SO_2R^7$ ;

$R^{19}$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_4$  facultativamente substituído por hidroxí ou alcoxi  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , ou fenilo ou benzilo facultativamente substituídos;

$R^{20}$  é halogéneo, alquilo  $C_1-C_4$ , tioalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH$ -alquilo  $C_1-C_4$  ou  $-N$ (alquilo  $C_1-C_4$ )<sub>2</sub>;

$R^{21}$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_{10}$ ,  $-(CH_2)_p$ arilo ou  $-(CH_2)_p$ heteroarilo;

$R^{22}$  e  $R^{23}$  são cada um independentemente hidrogénio,  $-OR^{14}$ , alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_q$ arilo ou  $-(CH_2)_q$ heterociclilo;

$R^{24}$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_{10}$ ,  $-(CH_2)_r$ arilo ou  $-(CH_2)_r$ heteroarilo;

$R^{25}$  e  $R^{26}$  são cada um independentemente hidrogénio,  $-OR^{14}$ , alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_s$ arilo ou  $-(CH_2)_s$ heterociclilo;

$R^{27}$  e  $R^{28}$  são cada um independentemente hidrogénio, alquilo  $C_1-C_4$  ou (alcoxi  $C_1-C_4$ )alquilo  $C_1-C_4$ ;

$R^{29}$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_6$  facultativamente substituído por até três grupos independentemente seleccionados de entre halogéneo, ciano, alcoxi  $C_1-C_4$  facultativamente substituído por fenilo ou alcoxi  $C_1-C_4$ ,  $-C(O)$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-C(O)O$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-OC(O)$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-OC(O)O$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-C(O)NR^{32}R^{33}$ ,  $-NR^{32}R^{33}$  e fenilo facultativamente

substituído por nitro ou  $-C(O)O$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_w$ cicloalquilo  $C_3-C_7$ ,  $-(CH_2)_w$ heterociclilo,  $-(CH_2)_w$ heteroarilo,  $-(CH_2)_w$ arilo, alcenilo  $C_3-C_6$  ou alcinilo  $C_3-C_6$ ;

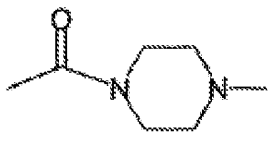
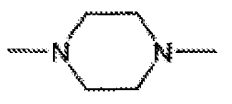
$R^{30}$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , fenilo ou benzilo facultativamente substituído, acetilo ou benzoílo;

$R^{31}$  é hidrogénio ou  $R^{20}$ , ou  $R^{31}$  e  $R^{19}$  estão ligados para formarem o radical divalente  $-O(CH_2)_2-$  ou  $-(CH_2)_t-$ ;

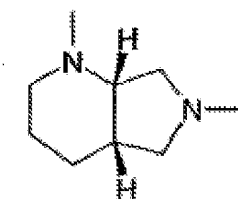
$R^{32}$  e  $R^{33}$  são cada um independentemente hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_6$  facultativamente substituído por fenilo ou  $-C(O)O$ -alquilo  $C_1-C_6$ , ou

$R^{32}$  e  $R^{33}$ , em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados, formam um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo facultativamente um heteroátomo adicional seleccionado de entre oxigénio, azoto e enxofre;

X é  $-U(CH_2)_vB-$ ,  $-U(CH_2)_v-$  ou um grupo seleccionado de entre:



e



U e B são independentemente um radical divalente seleccionado de entre  $-N(R^{30})-$ ,  $-O-$ ,  $-S(O)_z-$ ,  $-N(R^{30})C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^{30})-$  e  $-N[C(O)R^{30}]-$ ;

W é  $-C(R^{31})-$  ou um átomo de azoto;

d é um inteiro de 2 a 6;

e é um inteiro de 2 a 4;

f, g, h, m, p, q, r, s e w são cada um independentemente inteiros de 0 a 4;

i é um inteiro de 1 a 6;

j, k, n e z são cada um independentemente inteiros de 0 a 2;

t é 2 ou 3;

v é um inteiro de 1 a 8;

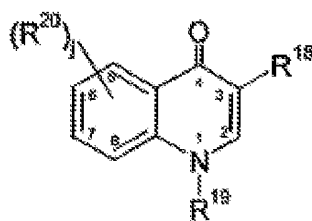
ou um seu derivado farmacêuticamente aceitável.

2. Um composto de acordo com a reivindicação 1, em que A é  $-C(O)-$  ou  $-N(R^7)-CH_2-$ .

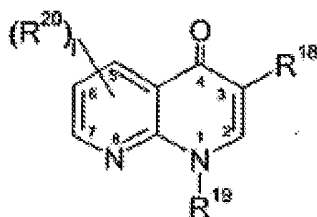
3. Um composto de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que X é  $-U(CH_2)_vB-$  ou  $-U(CH_2)_v-$ .

4. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que d é 2 ou 3.

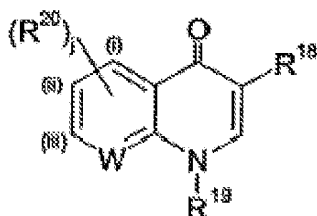
5. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que  $R^{11}$  é um grupo heterocíclico da fórmula seguinte:



ou

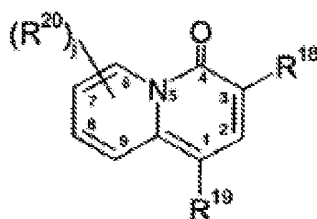


em que o grupo heterocíclico está ligado na posição 6 ou 7 e j,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$  e  $R^{20}$  são conforme definidos na reivindicação 1; um grupo heterocíclico da fórmula seguinte:



em que o grupo heterocíclico está ligado na posição (ii) ou (iii), W é  $-C(R^{31})-$  e  $R^{31}$  e  $R^{19}$  estão ligados para formarem o radical bivalente  $-(CH_2)_t-$  conforme definido na reivindicação 1, e j,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$  e  $R^{20}$  são conforme definidos na reivindicação 1; ou um grupo heterocíclico da fórmula seguinte:





em que o grupo heterocíclico está ligado na posição 7 ou 8 e j,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$  e  $R^{20}$  são conforme definidos na reivindicação 1.

6. Um composto de acordo com a reivindicação 1 conforme definido em qualquer um dos Exemplos 1 a 42, ou um seu derivado farmacêuticamente aceitável.

7. Um composto seleccionado de entre:

11,12-carbonato de 4"-O-(2-{[2-(3-carboxi-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-7-ilamino)-etil]-metilamino}-etil)-6-O-metil-eritromicina A;

11,12-carbonato de 4"-O-(3-{[2-(3-carboxi-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-7-ilamino)etil]-metilamino}-propil)-6-O-metil-eritromicina A;

11,12-carbonato de 4"-O-{3-[2-(2-carboxi-1-oxo-6,7-di-hidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinoline-9-iloxi)-etilamino]-propil}-6-O-metil-eritromicina A;

11,12-carbonato de 4"-O-(3-{[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-il)propil]-metilamino}-propil)-6-O-metil-eritromicina A;

11,12-carbonato de 4"-O-(3-{[2-(3-carboxi-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-[1,8]naftiridin-7-ilamino)etil]-metilamino}-propil)-6-O-metil-eritromicina A;

4"-O-{2-[2-(3-carboxi-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-[1,8]naftiridin-7-ilamino)etil]-metilamino}-etil}-6-O-metil-eritromicina A ;

11,12-carbamato de 4"-O-{3-[[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-il)-propil]-metilamino]-propil}-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A;

11,12-carbamato de 4"-O-{3-[[2-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-ilsulfanil)-etil]-metilamino]-propil}-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A;

4"-O-{3-[2-(3-carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-ilamino)-etilcarbamoil]-propil}-azitromicina;

11,12-carbonato cíclico de 4"-O-{2-[2-(3-carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-7-ilamino)-etilamino]-etil}-azitromicina;

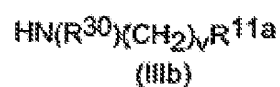
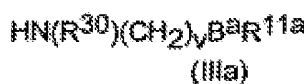
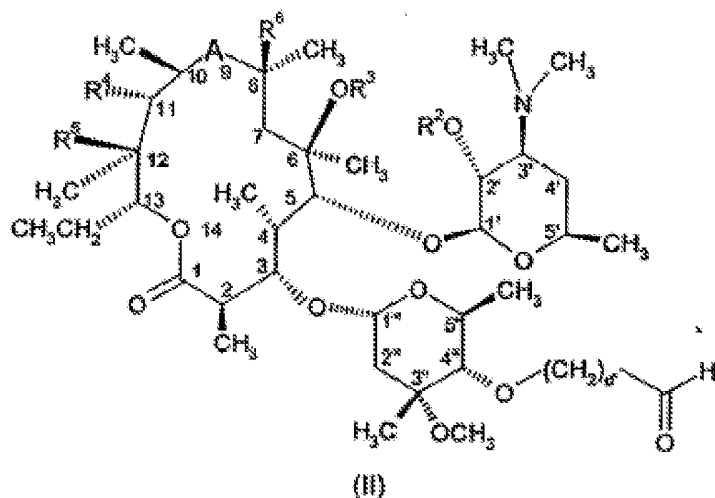
4"-O-{2-[2-(3-carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-6-ilamino)-etilamino]-etil}-azitromicina; e

4"-O-{2-[2-(3-carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolin-7-ilamino)-etilamino]-etil}-azitromicina;

ou um seu derivado farmacêuticamente aceitável.

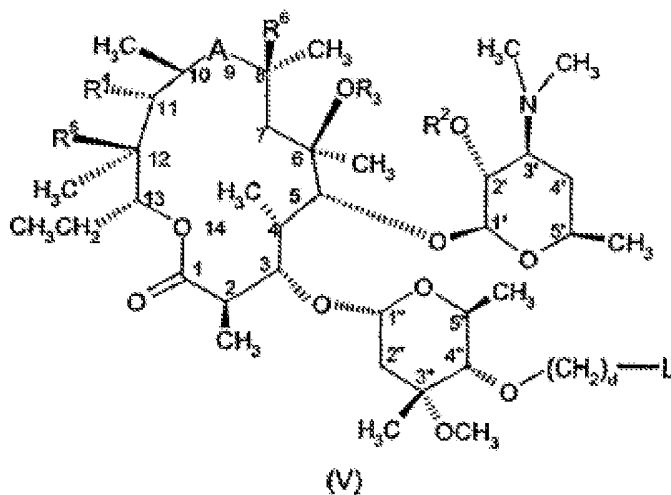
8. Um processo para a preparação de um composto de acordo com o reivindicado na reivindicação 1, o qual compreende:

a) reacção de um composto de fórmula (II)



com uma amina adequada (IIIa) ou (IIIb), em que  $B^a$  e  $R^{11a}$  são  $B$  e  $R^{11}$  conforme definidos na reivindicação 1 ou grupos convertíveis a  $B$  e  $R^{11}$ ;

b) reacção de um composto de fórmula (V)

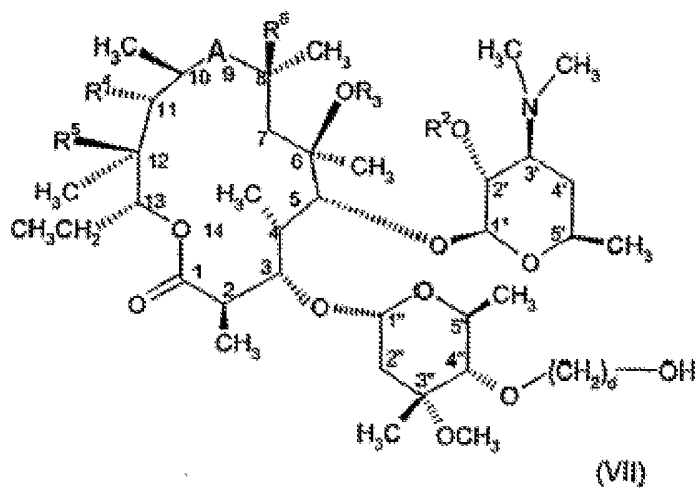


com um composto de fórmula  $X^a R^{11a}$  (IV), em que  $R^{11a}$  e  $R^{11}$  são conforme definidos na reivindicação 1 ou um grupo convertível a  $R^{11}$  e  $X^a$  é  $-U(CH_2)_v-$  ou  $-U(CH_2)_v B-$ , ou um grupo convertível a  $-U(CH_2)_v-$  ou  $-U(CH_2)_v B-$ , em que  $U$  é um grupo

seleccionado de entre  $-N(R^{30})-$  e  $-S-$ , e L é um grupo separável adequado, para produzir um composto de fórmula (I) em que U é um grupo seleccionado de entre  $-N(R^{30})-$  e  $-S-$ ;

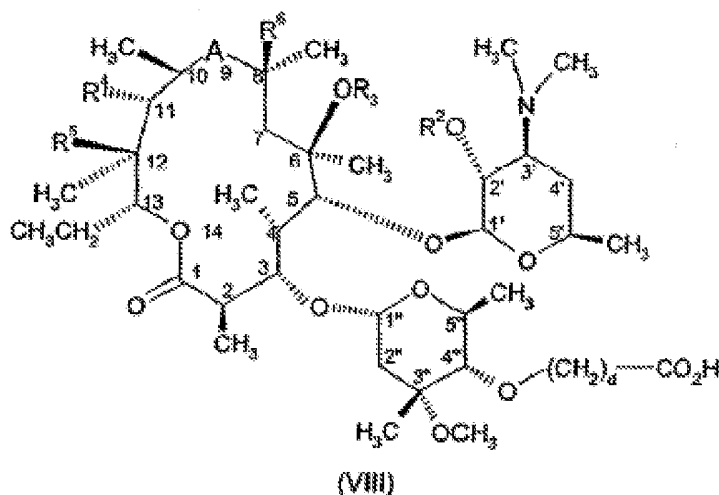
c) conversão de um composto de fórmula (I) num outro composto de fórmula (I);

d) onde U é  $-O-$ , fazendo reagir um composto de fórmula (VII)



com um composto de fórmula  $X^aR^{11a}$  adequado na presença de um catalisador; ou

e) onde U é  $-C(O)N(R^{30})-$ , fazendo reagir um composto de fórmula (VIII)



com um composto amina adequado,  
e, depois disso, se requerido, a sujeição do composto  
resultante a uma ou mais das seguintes operações:

- i) remoção do grupo de protecção  $R^2$ ,
- ii) conversão de  $X^aR^{11a}$  a  $XR^{11}$ ,
- iii) conversão de  $B^aR^{11a}$  a  $R^{11}$ ,
- iv) conversão de  $R^{11a}$  a  $R^{11}$ ,

e

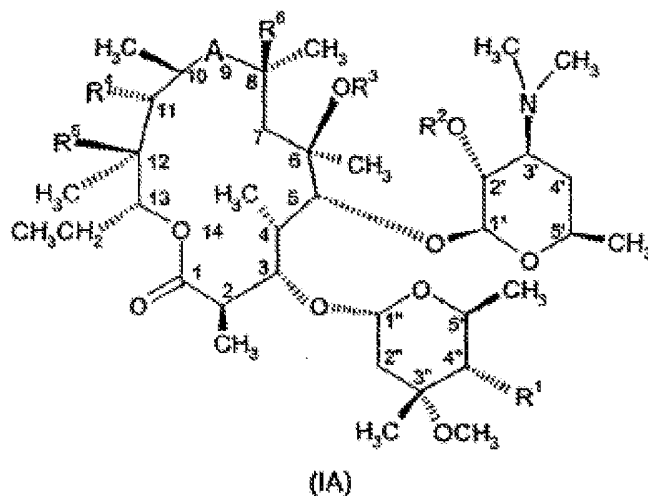
v) conversão do composto de fórmula (I) resultante  
num seu derivado farmacêuticamente aceitável.

9. Um composto de acordo com qualquer uma das  
reivindicações 1 a 7 para uso em terapia.

10. O uso de um composto de acordo com qualquer  
uma das reivindicações 1 a 7 no fabrico de um medicamento  
para uso no tratamento ou profilaxia de infecções micro-  
bianas sistémicas ou tópicas num corpo humano ou animal.

11. Uma composição farmacêutica compreendendo  
pelo menos um composto de acordo com o reivindicado em  
qualquer uma das reivindicações 1 a 7 em associação com um  
excipiente, diluente e/ou agente de suporte farmacêutica-  
mente aceitável.

12. Um composto de fórmula (IA)



em que

A é um radical bivalente seleccionado de entre  $-C(O)-$ ,  $-C(O)NH-$ ,  $-NHC(O)-$ ,  $-N(R^7)-CH_2-$ ,  $-CH_2-N(R^7)-$ ,  $-CH(NR^8R^9)-$  e  $-C(=NR^{10})-$ ;

$R^1$  é  $-O(CH_2)_dXR^{11}$ ;

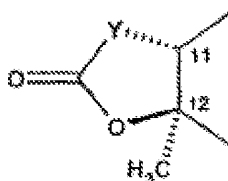
$R^2$  é hidrogénio ou um grupo de protecção de hidroxilo;

$R^3$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_4$  ou alcenilo  $C_3-C_6$  facultativamente substituído por heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 membros;

$R^4$  é hidroxil, alceniloxi  $C_3-C_6$  facultativamente substituído por heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 membros, ou alcoxi  $C_1-C_6$  facultativamente substituído por alcoxi  $C_1-C_6$  ou  $-O(CH_2)_eNR^7R^{12}$ ,

$R^5$  é hidroxil, ou

$R^4$  e  $R^5$  tomados em conjunto com os átomos intervenientes formam um grupo cíclico tendo a seguinte estrutura:



em que

Y é um radical bivalente seleccionado de entre  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CN})-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{13})-$  e  $-\text{CH}(\text{SR}^{13})-$ ;

$\text{R}^6$  é hidrogénio ou flúor;

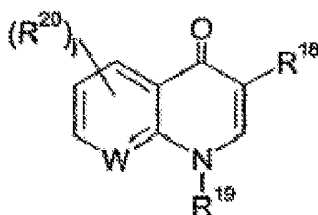
$\text{R}^7$  é hidrogénio ou alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ;

$\text{R}^8$  e  $\text{R}^9$  são cada um independentemente hidrogénio, alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{10})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$  ou  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ , ou

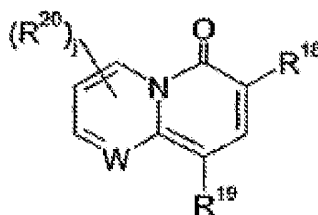
$\text{R}^8$  e  $\text{R}^9$  em conjunto formam  $=\text{CH}(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_{\text{f}}\text{arilo}$ ,  $-\text{CH}(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_{\text{f}}\text{heterociclilo}$ ,  $=\text{CR}^{14}\text{R}^{15}$  ou  $=\text{C}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ , em que os grupos alquilo, arilo e heterociclilo são facultativamente substituídos por até três grupos independentemente seleccionados de  $\text{R}^{16}$ ;

$\text{R}^{10}$  é  $-\text{OR}^{17}$ , alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ,  $-(\text{CH}_2)_g\text{arilo}$ ,  $-(\text{CH}_2)_g\text{heterociclilo}$  ou  $-(\text{CH}_2)_h\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OR}^{17}$ , em que cada grupo  $\text{R}^{10}$  é facultativamente substituído por até três grupos independentemente seleccionados de  $\text{R}^{16}$ ;

$\text{R}^{11}$  é um grupo heterocíclico tendo a seguinte estrutura:



ou



$R^{12}$  é hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_6$ ;

$R^{13}$  é hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_4$  substituído por um grupo seleccionado de entre fenilo facultativamente substituído, heteroarilo de 5 ou 6 membros facultativamente substituído e heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 membros facultativamente substituído;

$R^{14}$  e  $R^{15}$  são cada um independentemente hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_6$ ;

$R^{16}$  é halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido,  $-C(O)R^{21}$ ,  $-C(O)OR^{21}$ ,  $-OC(O)R^{21}$ ,  $-OC(O)OR^{21}$ ,  $-NR^{22}C(O)R^{23}$ ,  $-C(O)NR^{22}R^{23}$ ,  $-NR^{22}R^{23}$ , hidroxí, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-S(O)_k$ -alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_m$ arilo ou  $-(CH_2)_m$ heteroarilo, em que o grupo alcoxi é facultativamente substituído por até três grupos independentemente seleccionados de entre  $-NR^{14}R^{15}$ , halogéneo e  $-OR^{14}$ , e os grupos arilo e heteroarilo são facultativamente substituídos por até cinco grupos independentemente seleccionados de entre halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido,  $-C(O)R^{24}$ ,  $-C(O)OR^{24}$ ,  $-OC(O)OR^{24}$ ,  $-NR^{25}C(O)R^{26}$ ,  $-C(O)NR^{25}R^{26}$ ,  $-NR^{25}R^{26}$ , hidroxí, alquilo  $C_1-C_6$  e alcoxi  $C_1-C_6$ ;

$R^{17}$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , alcenilo  $C_3-C_6$  ou um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, alcenilo e heterocíclico são facultativamente substituídos por até três substituintes independentemente seleccionados de entre grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros facultativamente substituído, heteroarilo de 5 ou 6 membros facultativamente substituído,  $-OR^{27}$ ,  $-S(O)_nR^{27}$ ,  $-NR^{27}R^{28}$ ,  $-CONR^{27}R^{28}$ , halogéneo e ciano;



$R^{18}$  é hidrogénio,  $-C(O)OR^{29}$ ,  $-C(O)NHR^{29}$  ou  $-C(O)CH_2NO_2$ ;

$R^{19}$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_4$  facultativamente substituído por hidroxí ou alcoxi  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , ou fenilo ou benzilo facultativamente substituídos;

$R^{20}$  é halogéneo, alquilo  $C_1-C_4$ , tioalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH$ -alquilo  $C_1-C_4$  ou  $-N$ (alquilo  $C_1-C_4$ ) $_2$ ;

$R^{21}$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_{10}$ ,  $-(CH_2)_p$ arilo ou  $-(CH_2)_p$ heteroarilo;

$R^{22}$  e  $R^{23}$  são cada um independentemente hidrogénio,  $-OR^{14}$ , alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_q$ arilo ou  $-(CH_2)_q$ heterociclilo;

$R^{24}$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_{10}$ ,  $-(CH_2)_r$ arilo ou  $-(CH_2)_r$ heteroarilo;

$R^{25}$  e  $R^{26}$  são cada um independentemente hidrogénio,  $-OR^{14}$ , alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_s$ arilo ou  $-(CH_2)_s$ heterociclilo;

$R^{27}$  e  $R^{28}$  são cada um independentemente hidrogénio, alquilo  $C_1-C_4$  ou (alcoxi  $C_1-C_4$ )alquilo  $C_1-C_4$ ;

$R^{29}$  é hidrogénio ou alquilo  $C_1-C_6$  facultativamente substituído por até três grupos independentemente seleccionados de entre halogéneo, alcoxi  $C_1-C_4$ ,  $-OC(O)$ -alquilo  $C_1-C_6$  e  $-OC(O)O$ -alquilo  $C_1-C_6$ ;

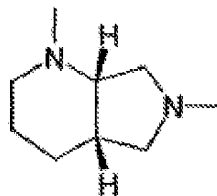
$R^{30}$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , fenilo ou benzilo facultativamente substituído, acetilo ou benzoílo;

$R^{31}$  é hidrogénio ou  $R^{20}$ , ou  $R^{31}$  e  $R^{19}$  estão ligados para formarem o radical divalente  $-O(CH_2)_2-$  ou  $-(CH_2)_t-$ ;

X é  $-U(CH_2)_vB-$ ,  $-U(CH_2)_v-$  ou um grupo seleccionado de entre:



e



U e B são independentemente um radical divalente seleccionado de entre  $-N(R^{30})-$ ,  $-O-$ ,  $-S(O)_z-$ ,  $-N(R^{30})C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^{30})-$  e  $-N[C(O)R^{30}]-$ ;

W é  $-C(R^{31})-$  ou um átomo de azoto;

d é um inteiro de 2 a 6;

e é um inteiro de 2 a 4;

f, g, h, m, p, q, r e s são cada um independentemente inteiros de 0 a 4;

i é um inteiro de 1 a 6;

j, k, n e z são cada um independentemente inteiros de 0 a 2;

t é 2 ou 3;

v é um inteiro de 1 a 8;

ou um seu derivado farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 28 de Novembro de 2006