



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 273 255**

(51) Int. Cl.:

C07H 17/08 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04732102 .1**

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

(87) Número de publicación de la solicitud: **1628988**

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

(54) Título: **Nuevos compuestos cíclicos de 14 y 15 miembros.**

(30) Prioridad: **13.05.2003 GB 0310986**

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

(45) Fecha de publicación de la mención BOP: **01.05.2007**

(72) Inventor/es: **Alihodzic, Sulejman;**
Forrest, Andrew Keith;
Jarvest, Richard Lewis;
Lazarevski, Gorjana y
Pavlovic, Drazen

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente: **01.05.2007**

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

ES 2 273 255 T3

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

DESCRIPCIÓN

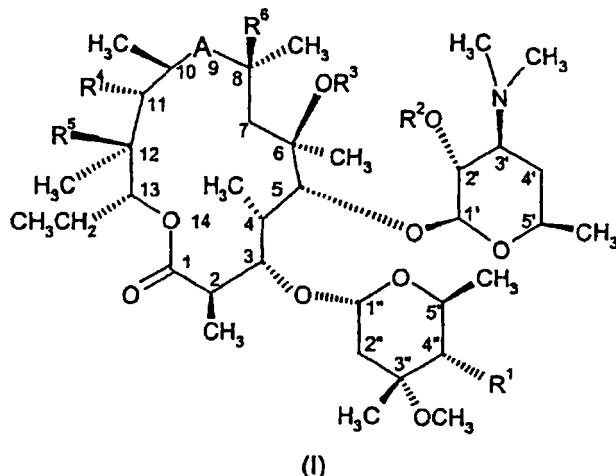
Nuevos compuestos cíclicos de 14 y 15 miembros.

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

10 Los agentes antibacterianos macrólidos se consideran útiles en el tratamiento o prevención de infecciones bacterianas. Sin embargo, la aparición de cepas bacterianas resistentes a macrólidos ha dado como resultado la necesidad de crear nuevos compuestos macrólidos. Por ejemplo, el documento EP 0 895 999 o el documento US 5.288.709 describe derivados modificados en la posición 4" del anillo de macrólidos que tiene actividad antibacteriana.

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

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



en la que:

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

R¹ es -O(CH₂)_dXR¹¹;

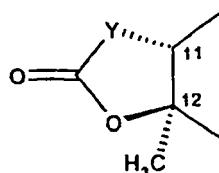
45 R² es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

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

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

R⁵ es hidroxi, o

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



65 en la que:

Y es un radical bivalente seleccionado entre -CH₂-, -CH(CN)-, -O-, -N(R¹³)- y -CH(SR¹³)-;

ES 2 273 255 T3

R⁶ es hidrógeno o flúor;

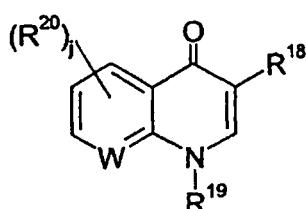
R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

5 cada uno de R⁸ y R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(=NR¹⁰)NR¹⁴R¹⁵ o -C(O)R¹⁴, o

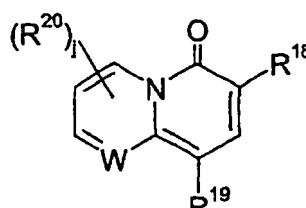
R⁸ y R⁹ juntos forman =CH(CR¹⁴R¹⁵), arilo, =CH(CR¹⁴R¹⁵), heterociclico, =CR¹⁴R¹⁵ o =C(R¹⁴)C(O)OR¹⁴, donde los grupos alquilo, arilo y heterociclico están opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre R¹⁶;

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

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



25 o



35

R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

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

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

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

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

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

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

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

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

60 65 cada uno de R²² y R²³ es independientemente hidrógeno, -OR¹⁴, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_qarilo o -(CH₂)_qheterociclico;

R²⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, -(CH₂)_parilo o -(CH₂)_pheteroarilo;

ES 2 273 255 T3

cada uno de R^{25} y R^{26} es independientemente hidrógeno, $-OR^{14}$, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_s$ arilo o $-(CH_2)_s$ heterociclico;

cada uno de R^{27} y R^{28} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ;

5 R^{29} es hidrógeno,

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo o alcoxi C_{1-4} , $-C(O)alquilo C_{1-6}$, $-C(O)Oalquilo C_{1-6}$, $-OC(O)alquilo C_{1-6}$, $-OC(O)Oalquilo C_{1-6}$, $-C(O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{32}R^{33}$ y fenilo opcionalmente sustituido con nitrógeno o $-C(O)Oalquilo C_{1-6}$,

10 $-(CH_2)_w$ cicloalquilo C_{3-7} ,

15 $-(CH_2)_w$ heterociclico,

$-(CH_2)_w$ heteroarilo,

$-(CH_2)_w$ arilo,

20 C_{3-6} alquenilo, o

alquinilo C_{3-6} ;

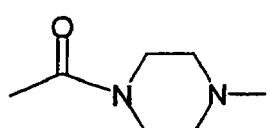
25 R^{30} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo opcionalmente sustituido o bencilo opcionalmente sustituido, acetilo o benzoilo;

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

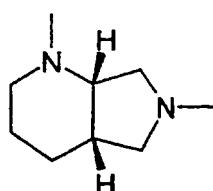
30 cada uno de R^{32} y R^{33} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con fenilo o $-C(O)Oalquilo C_{1-6}$, o

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

35 X es $-U(CH_2)_vB-$, $-U(CH_2)_v-$ o un grupo seleccionado entre:



50 y



60 U y B son independientemente un radical divalente seleccionado entre $-N(R^{30})-$, $-O-$, $-S(O)_z-$, $-N(R^{30})C(O)-$, $-C(O)N(R^{30})-$ y $-N[C(O)R^{30}]-$;

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

d es un número entero de 2 a 6;

e es un número entero de 2 a 4;

ES 2 273 255 T3

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

i es un número entero de 1 a 6;

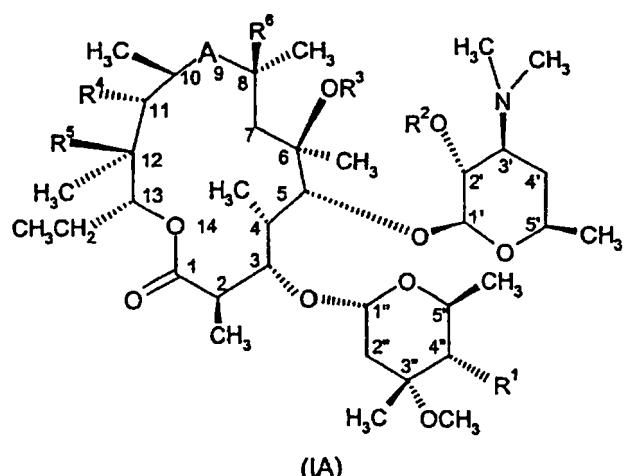
5 cada uno de j, k, n y z es independientemente un número entero de 0 a 2;

t es 2 ó 3;

v es un número entero de 1 a 8;

10 y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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



donde:

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

40 R¹ es -O(CH₂)_dXR¹¹;

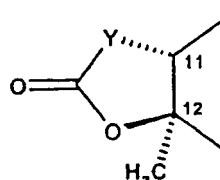
45 R² es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

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

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

50 R⁵ es hidroxi, o

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



donde:

Y es un radical bivalente seleccionado entre -CH₂-, -CH(CN)-, -O-, -N(R¹³)- y -CH(SR¹³)-;

65 R⁶ es hidrógeno o flúor;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

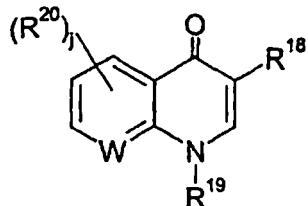
ES 2 273 255 T3

cada uno de R⁸ y R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(=NR¹⁰)NR¹⁴R¹⁵ o -C(O)R¹⁴, o

5 R⁸ y R⁹ juntos forman =CH(CR¹⁴R¹⁵)_iarilo, =CH(CR¹⁴R¹⁵)_iheterociclico, =CR¹⁴R¹⁵ o =C(R¹⁴)C(O)OR¹⁴, donde los grupos alquilo, arilo y heterociclico están opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre R¹⁶;

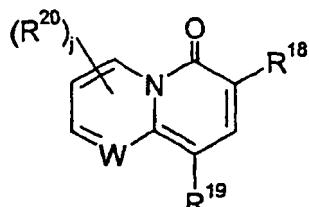
R¹⁰ es -OR¹⁷, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_garilo, -(CH₂)_gheterociclico o -(CH₂)_hO(CH₂)_iOR⁷, donde cada grupo R¹⁰ está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre R¹⁶;

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



20

o



30

R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 273 255 T3

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

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

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

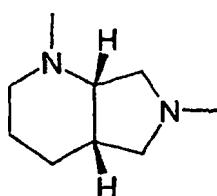
X es -U(CH₂)_vB-, -U(CH₂)_v- o un grupo seleccionado entre:

10



15

y



20

25

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

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

d es un número entero de 2 a 6;

e es un número entero de 2 a 4;

35

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

i es un número entero de 1 a 6;

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

t es 2 ó 3;

v es un número entero de 2 a 8;

45

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

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

65

Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de y/o pueden administrarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Para una revisión sobre sales adecuadas véase Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19.

ES 2 273 255 T3

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

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

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

25 Los compuestos de la invención pueden tener un centro básico y un centro ácido y por lo tanto puede estar en forma de zwitteriones.

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

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

40 Los profármacos son cualquier vehículo unido covalentemente que libera un compuesto de la estructura (I) *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un paciente. Los profármacos generalmente se preparan modificando grupos funcionales de tal manera que se escinda la modificación, por una manipulación rutinaria o *in vivo*, produciendo el compuesto parental. Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos de esta invención en los que los grupos hidroxi, amina o sulfhidrilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un paciente, se escinde para 45 formar los grupos hidroxi, amina o sulfhidrilo. Por tanto, los ejemplos representativos de profármacos incluyen (pero no se limitan a éstos) derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol, sulfhidrilo y amina de los compuestos de estructura (I). Además, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH), pueden emplearse ésteres, tales como ésteres metílicos, ésteres etílicos y similares. Los ésteres pueden ser activos por sí mismos y/o pueden hidrolizarse en condiciones *in vivo* en el cuerpo humano. Los grupos éster hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente 50 aceptables adecuados incluyen aquellos que se degradan con facilidad en el cuerpo humano para dejar el ácido de origen o su sal.

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

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

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

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

ES 2 273 255 T3

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

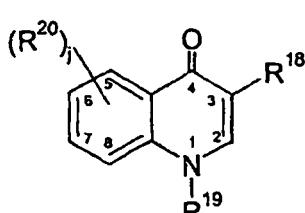
Los compuestos de estructura (I) pueden estar en forma cristalina o amorfía. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de estructura (I) pueden existir como polimorfos, que se incluyen en la presente invención.

En general, los compuestos en los que R^2 representa un grupo protector de hidroxilo son intermedios para la preparación de otros compuestos de fórmula (I).

Cuando el grupo OR^2 es un grupo hidroxilo protegido, convenientemente es un éter o un grupo aciloxi. Los ejemplos de grupos éter particularmente adecuados incluyen aquellos en los que R^2 es un trialquilsililo (es decir, trimetilsililo). Cuando el grupo OR^2 representa un grupo aciloxi, entonces los ejemplos de grupos R^2 adecuados incluyen acetilo o benzoilo.

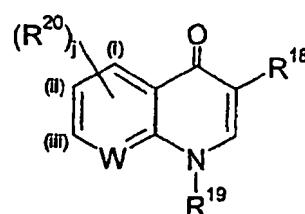
R^6 es hidrógeno o flúor. Sin embargo, se apreciará que cuando A es $-C(O)NH-$ o $-CH_2-N(R^7)-$, R^6 es hidrógeno.

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



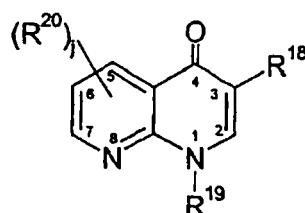
dicho grupo heterocíclico se une en la posición 5, 6, 7 u 8 al grupo X como se ha definido anteriormente. En una realización, el grupo heterocíclico se une en la posición 6 ó 7. En otra realización, el grupo heterocíclico se une en la posición 5 u 8. Cuando está presente, el grupo o grupos R^{20} pueden unirse en cualquier posición del anillo. En una realización, un grupo R^{20} se une en la posición 6 ó 7.

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



en la que W es $-C(R^{31})-$, donde R^{31} es R^{20} o R^{31} y R^{19} se unen para formar el radical bivalente $-O(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_t-$, dicho grupo heterocíclico se une en la posición (i), (ii) o (iii) al grupo X como se ha definido anteriormente. En una realización, el grupo heterocíclico se une en la posición (i). En otra realización, el grupo heterocíclico se une en la posición (ii) o (iii).

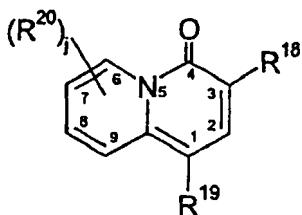
Cuando R^{11} es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



dicho grupo heterocíclico se une en la posición 5, 6 ó 7 al grupo X como se ha definido anteriormente. En una realización, el grupo heterocíclico se une en la posición 6 ó 7. En otra realización, el grupo heterocíclico se une en la posición 5. El grupo o grupos R^{20} pueden unirse en cualquier posición del anillo. En una realización, un grupo R^{20} se une en la posición 6.

ES 2 273 255 T3

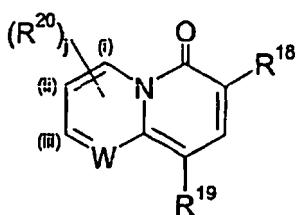
Cuando R¹¹ es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



dicho grupo heterocíclico se une en la posición 6, 7, 8 u 9 al grupo X como se ha definido anteriormente. En una realización, el grupo heterocíclico se une en la posición 7 u 8. En otra realización, el grupo heterocíclico se une en la posición 6 ó 9.

15

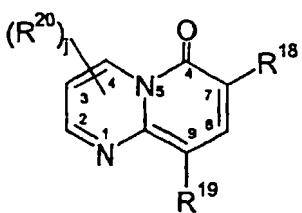
Cuando R¹¹ es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



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

30

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



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

45

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

50

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

55

El término “alcoxi”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada, que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, ejemplo, alcoxi C₁₋₆ se refiere a un alcoxi lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como mucho 6, átomos de carbono. Los ejemplos de “alcoxi”, como se usa en este documento, incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi, 2-metilprop-1-oxi, 2-metilprop-2-oxi, pentoxi y hexiloxi. Se prefiere un grupo alcoxi C₁₋₄, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi o 2-metilprop-2-oxi.

60

El término “alquenilo”, como se usa en este documento, como un grupo o como una parte de un grupo, se refiere a una cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, que contiene el número especificado de átomos de carbono y que

ES 2 273 255 T3

contiene al menos un doble enlace. Por ejemplo, la expresión “alquenilo C₂₋₆” se refiere a un alquenilo lineal o ramificado que contiene al menos 2, y como mucho 6, átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace. Por ejemplo, el término “alquenilo C₃₋₆” se refiere a un alquenilo lineal o ramificado que contiene al menos 3, y como mucho 6, átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace. Los ejemplos de grupos “alquenilo”, como 5 se usa en este documento incluyen, pero sin limitación, etenilo, 2-propenilo, 3-buteno, 2-buteno, 2-penteno, 3-penteno, 3-metil-2-buteno, 3-metilbut-2-enilo, 3-hexeno, 1,1-dimetilbut-2-enilo y similares. Se apreciará que en grupos de la forma -O-alquenilo C₂₋₆, preferiblemente, el doble enlace no está adyacente al oxígeno.

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

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

El término “heteroarilo”, como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un heterociclo aromático de 5 a 10 miembros, que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, 20 y que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluyendo sistemas de anillos mono y bicíclicos. Los ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, 25 triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, 1,3-benzodioxazolilo, indolilo, benzotiazolilo, furilpiridina, oxazolopiridilo y benzotiofenilo.

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

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

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

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

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

Las expresiones “fenilo opcionalmente sustituido”, “fenilo opcionalmente sustituido o bencilo opcionalmente sustituido”, “heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido”, “heteroarilo bicíclico, condensado, de 9 a 10 miembros, opcionalmente sustituido” o “grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido”, como se usan en este documento, se refieren a un grupo que está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxi, nitrógeno, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄ o di-alquilamino C₁₋₄, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros.

60 En una realización, A es -C(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -N(R⁷)-CH₂-, -CH₂-N(R⁷)- o -CH(NR⁸R⁹)-. En otra realización, A es -C(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -CH₂-N(R⁷)-, -CH(NR⁸R⁹)- o -C(=NR¹⁰)-. En una realización adicional, A es -C(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -CH₂-NR⁷ o -CH(NR⁸R⁹)-. Los ejemplos representativos de A incluyen -C(O)- y -N(R⁷)-CH₂-. En particular, A es -C(O)-.

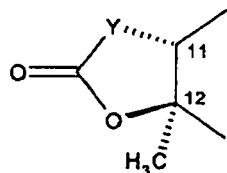
65 Un ejemplo representativo de R² es hidrógeno.

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

ES 2 273 255 T3

En una realización, R⁴ y R⁵ son hidroxi. Como alternativa, R⁴ y R⁵ tomados junto con los átomos pertinentes forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:

5



10

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

15

Un ejemplo representativo de R⁶ es hidrógeno.

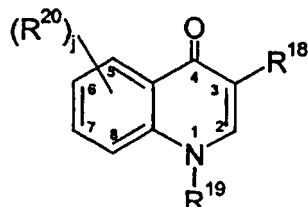
15

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

20

En una realización, R¹¹ incluye grupos heterocíclicos que tienen las siguientes estructuras:

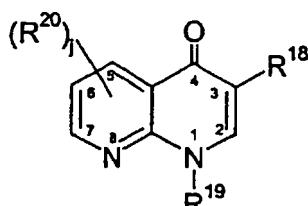
25



30

y

35

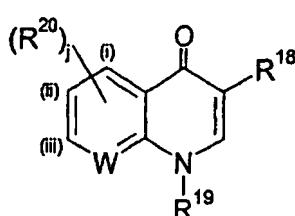


40

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

45

50

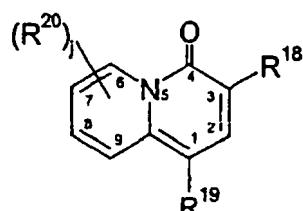


55

en la que W es -C(R³¹)- y R³¹ y R¹⁹ se unen para formar el radical bivalente -(CH₂)_i-; y el grupo heterocíclico se une en la posición (ii) o (iii) al grupo X como se ha definido anteriormente; y grupos heterocíclicos que tienen la siguiente estructura:

60

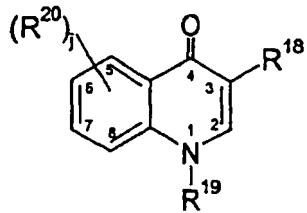
65



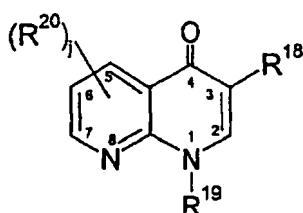
en la que el grupo heterocíclico se une en la posición 7 u 8 al grupo X como se ha definido anteriormente.

ES 2 273 255 T3

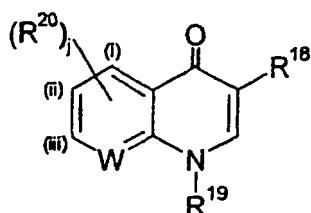
Los ejemplos representativos de R¹¹ incluyen grupos heterocíclicos que tienen las siguientes estructuras:



y

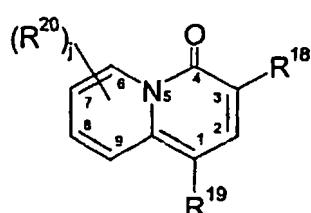


25 donde el grupo heterocíclico se une en la posición 6 ó 7 al grupo X como se ha definido anteriormente, y grupos heterocíclicos que tienen la siguiente estructura:



en la que W es -C(R³¹)- y R³¹ y R¹⁹ se unen para formar el radical bivalente -(CH₂)_t-, y el grupo heterocíclico se une en la posición (ii) o (iii) al grupo X como se ha definido anteriormente.

40 Un ejemplo representativo adicional de R¹¹ es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



en la que dicho grupo heterocíclico se une en la posición 7 u 8 al grupo X como se ha definido anteriormente.

55 En una realización, R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo seleccionado entre fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo bicíclico, condensado, de 9 a 10 miembros, opcionalmente sustituido. Los ejemplos representativos de R¹³ incluyen hidrógeno y alquilo C₁₋₄, por ejemplo hidrógeno y metilo.

60 En una realización, R¹⁸ es hidrógeno, -C(O)OR²⁹, -C(O)NHR²⁹ o -C(O)CH₂NO₂. En una realización adicional, R¹⁸ es -C(O)OR²⁹, -C(O)NHR²⁹ o -C(O)CH₂NO₂. Un ejemplo representativo de R¹⁸ es -C(O)OR²⁹, donde R²⁹ es hidrógeno.

Los ejemplos representativos de R¹⁹ incluyen alquilo C₁₋₄, en particular etilo, y cicloalquilo C₃₋₇, en particular ciclopropilo.

65 En una realización, R²⁰ es halógeno o alquilo C₁₋₄. Los ejemplos representativos de R²⁰ incluyen halógeno, en particular cloro o flúor. Los ejemplos representativos adicionales de R²⁰ incluyen alquilo C₁₋₄, en particular metilo.

ES 2 273 255 T3

En una realización, R^{29} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi C_{1-4} , $-OC(O)alquilo C_{1-6}$ y $-OC(O)Oalquilo C_{1-6}$. Un ejemplo representativo de R^{29} es hidrógeno.

5 Los ejemplos representativos de R^{30} incluyen hidrógeno y alquilo C_{1-4} , en particular hidrógeno y metilo.

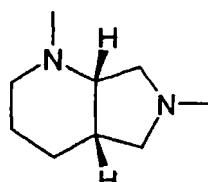
Un ejemplo representativo de R^{31} es hidrógeno, o R^{31} y R^{19} se unen para formar el radical divalente $-(CH_2)_r-$.

10 En una realización, X es $-U(CH_2)_vB-$, $-U(CH_2)_v-$ o un grupo seleccionado entre:



15

y



25

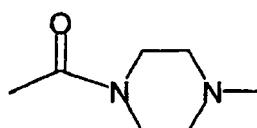
En otra realización, X es $-U(CH_2)_vB-$, $-U(CH_2)_v-$ o un grupo seleccionado entre:



30

y

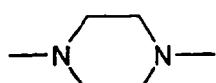
35



40

Son ejemplos representativos de X $-U(CH_2)_vB-$ y $-U(CH_2)_v-$.

45 Son ejemplos representativos adicionales de X



50

y



55

En una realización, U y B son independientemente un radical divalente seleccionado entre $-N(R^{30})-$, $-O-$, $-S(O)_z-$ y $-C(O)N(R^{30})-$. Los ejemplos representativos de U y B incluyen los radicales divalentes $-N(R^{30})-$, $-O-$ y $-S(O)_z-$. Un ejemplo representativo adicional de U y B es $-C(O)N(R^{30})-$.

60 En una realización, cuando X es $-U(CH_2)_vB-$, U se selecciona entre los radicales divalentes $-N(R^{30})-$ y $-C(O)N(R^{30})-$ y B se selecciona entre los radicales divalentes $-N(R^{30})-$, $-O-$ y $-S(O)_z-$. En particular, U es $-N(R^{30})-$ y B se selecciona entre los radicales divalentes $-N(R^{30})-$, $-O-$ y $-S(O)_z-$. Por ejemplo, U es $-N(R^{30})-$ y B se selecciona entre los radicales divalentes $-N(R^{30})-$ y $-S(O)_z-$.

ES 2 273 255 T3

En una realización, cuando X es $-U(CH_2)_v-$, U se selecciona entre los radicales divalentes $-N(R^{30})-$ y $-O-$. Por ejemplo, U es $-N(R^{30})-$.

Los ejemplos representativos de Y incluyen los radicales bivalentes $-O-$ y $-N(R^{13})-$.

5 Los ejemplos representativos de d incluyen 2 y 3.

Un ejemplo representativo de t es 3,

10 En una realización, v es un número entero de 2 a 8. Un ejemplo representativo de v es de 2 a 4, en particular 2 ó 3.

Un ejemplo representativo de z es 0.

15 Los ejemplos representativos de j incluyen 0 y 1.

Debe apreciarse que la presente invención incluye todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos descritos anteriormente en este documento. También debe apreciarse que la presente invención incluye compuestos de fórmula (I) en la que un grupo o parámetro particular, por ejemplo 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, c, r, s y z, puede aparecer más de una vez. En dichos compuestos, deberá apreciarse que cada grupo o parámetro se selecciona independientemente entre los valores indicados.

20 Los compuestos particularmente preferidos de la invención son:

25 11,12-carbonato de 4"- O -(2-{[2-(3-carboxi-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-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-dihidro-quinolin-7-ilamino)etil]-metilamino}-propil)-6- O -metil-eritromicina A;

30 11,12-carbonato de 4"- O -(3-[2-(2-carboxi-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-9-iloxi)-etilamino]-propil)-6- O -metil-eritromicina A;

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

35 11,12-carbonato de 4"- O -(3-{[2-(3-carboxi-1-etyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-7-ilamino)etil]-metilamino}-propil)-6- O -metil-eritromicina A;

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 Otros compuestos particularmente preferidos de la invención son:

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

45 11,12-carbonato de 4"- O -(3-{[3-(3-carboxi-1-etyl-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propil]-metilamino}-propil)-6- O -metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A;

50 11,12-carbonato de 4"- O -(3-[2-(3-carboxi-1-etyl-4-oxo-1,4-dihidro-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-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etilcarbamoil]-propil)-azitromicina;

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

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

60 4"- O -(2-[2-(3-carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-ilamino)-etilamino]-etil)-azitromicina;

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

65 Los compuestos de acuerdo con la invención también muestran un amplio espectro de actividad antimicrobiana, en particular actividad antibacteriana, frente a una gran diversidad de microorganismos patogénicos clínicos. Usando un ensayo convencional de dilución de caldo en serie de microtitulación, se ha descubierto que los compuestos de la invención muestran niveles útiles de actividad frente a una gran diversidad de microorganismos patogénicos. En particular,

los compuestos de la invención pueden ser activos frente a cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Enterococcus faecalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella pneumophila*. Los compuestos de la invención también pueden ser activos contra cepas resistentes, por ejemplo, cepas resistentes a eritromicina. En particular, los compuestos de la invención pueden ser activos frente a cepas resistentes a eritromicina de *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Para algunas realizaciones, los agentes de la presente invención también pueden usarse junto con una ciclodextrina. Se sabe que las ciclodextrinas forman complejos de inclusión y complejos de otro tipo con moléculas de fármaco.

La formación de un complejo de fármaco-ciclodextrina puede modificar la solubilidad, velocidad de disolución, bio-disponibilidad y/o propiedad de estabilidad de una molécula de fármaco. Los complejos de fármaco-ciclodextrina generalmente son útiles para la mayoría de las formas de dosificación y las vías de administración. Como alternativa a la formación directa de complejos con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, por ejemplo, 5 como vehículo, diluyente o solubilizante. Las ciclodextrinas alfa, beta y gamma son las usadas más comúnmente y se describen ejemplos adecuados en los documentos WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148,

Los compuestos de la invención pueden triturarse usando procedimientos de trituración conocidos tales como 10 trituración en húmedo para obtener un tamaño de partículas apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (en forma de nanopartículas) de los compuestos de la invención pueden prepararse por procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, véase la Solicitud de Patente Internacional nº WO 02/00196 (SmithKline Beecham).

Las vías de administración (liberación) incluyen, pero sin limitación, una o más de las siguientes: la vía oral (por 15 ejemplo, como un comprimido, cápsula o como una solución que puede ingerirse), tópica, mucosa (por ejemplo, como una pulverización nasal o un aerosol para inhalación), nasal, parenteral (por ejemplo, por medio de una formulación inyectable), gastrointestinal, intraespinal, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, intrauterina, intraocular, intradérmica, intracranial, intratraqueal, intravaginal, intracerebroventricular, intracerebral, subcutánea, oftálmica (incluyendo intravítreo o intracameral), transdérmica, rectal, bucal, epidural y sublingual.

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

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

Cuando sea apropiado, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por inhalación, en forma de un suppositorio o suppositorio vaginal, por vía tópica en forma de una loción, solución, crema, pomada o polvo fino, mediante 35 el uso de un parche cutáneo, por vía oral en forma de comprimidos que contienen excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos, solos o mezclados con excipientes, o en forma de elixires, soluciones o suspensiones que contienen agentes aromatizantes o colorantes, o pueden inyectarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Para la administración parenteral, las composiciones pueden usarse de la mejor manera en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo suficientes sales o monosacáridos para hacer que la solución sea isotónica con la sangre. Para administración bucal o sublingual, las composiciones 40 pueden administrarse en forma de comprimidos o grageas que pueden formularse de manera convencional.

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

45 Las composiciones de la invención incluyen las que están en una forma especialmente formulada para uso parenteral, oral, bucal, rectal, tópico, implante, oftálmico, nasal o genitourinario. Para algunas aplicaciones, los agentes de la presente invención se suministran sistémicamente (tal como por vía oral, bucal o sublingual), más preferiblemente por vía oral. Por lo tanto, preferiblemente el agente está en una forma adecuada para la administración oral.

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

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

60 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse para uso en medicina humana o veterinaria por inyección (por ejemplo, por infusión o inyección intravenosa en embolada o por vía intramuscular, subcutánea o intratecal) y pueden presentarse en formas de dosificación unitarias, en ampollas o en otros recipientes multidosis, si es necesario añadiendo un conservante. Las composiciones para inyección pueden estar en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones, en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes 65 de suspensión, estabilizantes, solubilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo estéril para reconstituirse con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos, antes del uso.

ES 2 273 255 T3

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

5 Los compuestos de la invención también pueden presentarse para uso humano o veterinario en una forma adecuada para administración oral o bucal, por ejemplo en forma de soluciones, geles, jarabes, enjuagues bucales o suspensiones, o en forma de un polvo seco para reconstituirse con agua u otro vehículo adecuado antes del uso, opcionalmente con agentes aromatizantes y colorantes. También pueden usarse composiciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas, grageas, pastillas, píldoras, bolos, polvo, pastas, granulados, balas o preparaciones de premezcla. Las composiciones 10 sólidas y líquidas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Estas composiciones también pueden contener uno o más vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden estar en forma sólida o líquida.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15 Cuando se usa un compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un segundo agente terapéutico activo frente al mismo estado de enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de la dosis cuando el compuesto se usa solo. Las dosis apropiadas serán apreciadas fácilmente por los expertos en la técnica. Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención necesaria para usar en un tratamiento variará dependiendo de la naturaleza del trastorno que se está tratando, y la edad y trastorno del paciente y, en último término, se dejará a discreción del médico o veterinario encargado del tratamiento. Los compuestos de la presente invención pueden usarse, por ejemplo, para la administración tópica con otros ingredientes activos tales como corticosteroides o antifúngicos cuando sea apropiado.

20 25 Las combinaciones mencionadas anteriormente pueden presentarse conveniente para uso en forma de una formulación farmacéutica, y de esta manera las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable constituyen otro aspecto de la invención. Los componentes individuales de tales formulaciones se pueden administrar ya sea de forma secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas mediante cualquier vía conveniente.

30 Cuando la administración es secuencial, puede administrarse primero el compuesto de la invención o el segundo agente terapéutico. Cuando la administración es secuencial, la combinación se puede administrar ya sea en la misma o en diferentes composiciones farmacéuticas.

35 40 Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con los demás componentes de la formulación. Cuando se formulan por separado, se pueden proporcionar en cualquier formulación conveniente, de forma conveniente de una manera que sea conocida en la técnica para tales compuestos.

45 50 Las composiciones pueden contener de 0,01 a 99% del material activo. Para administración tópica, por ejemplo, la composición generalmente contendrá de 0,01 a 10%, más preferiblemente de 0,01 a 1% del material activo.

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

45 55 Para la administración oral y parenteral en seres humanos, el nivel de dosificación diario del agente puede ser en una sola dosis o en dosis divididas.

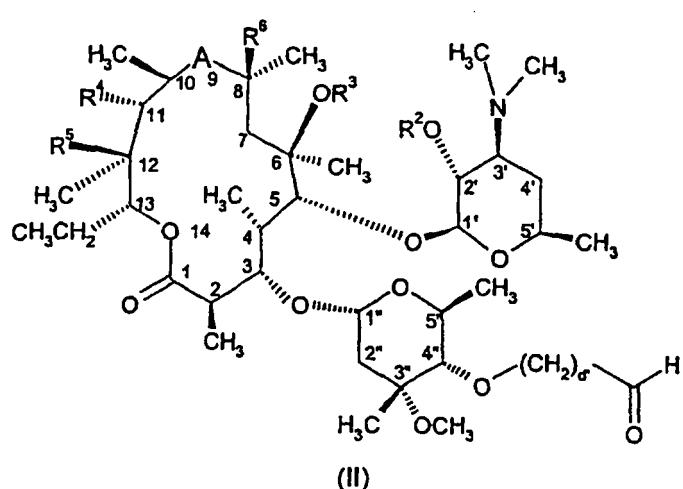
Para la administración sistémica, la dosis diaria empleada para el tratamiento de seres humanos adultos variará de 2 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 5 a 60 mg/kg de peso corporal, que puede administrarse en 1 a 4 dosis diarias, por ejemplo, dependiendo de la vía de administración y del estado del paciente. Cuando la composición comprende unidades de dosificación, cada unidad preferiblemente contendrá de 200 mg a 1 g de ingrediente activo. La duración del tratamiento vendrá determinada por el índice de respuesta en lugar de por el número arbitrario de días.

55 60 Los compuestos de fórmula general (I) y sales de los mismos pueden prepararse mediante los métodos generales que se muestran a continuación en este documento, constituyendo dichos métodos un aspecto adicional de la invención. En la siguiente descripción, los grupos R¹ a R³³, A, B, X, Y, U, W, d, e, f, g, h, i, j, k, m, n, p, c, r, s, t, v, w y z tienen los significados definidos para los compuestos de fórmula (I) a menos que se indique otra cosa.

60 65 Los grupos R^{11a}, B^aR^{11a} y X^aR^{11a} son R¹¹, BR¹¹ y XR¹¹ como se ha definido para la fórmula (I) o grupos que pueden convertirse en R¹¹, BR¹¹ y XR¹¹. Típicamente, se produce la conversión de tales grupos si es necesario un grupo protector durante las reacciones que se describen a continuación. Un análisis exhaustivo de las vías mediante las que pueden protegerse los grupos y métodos para escindir los derivados protegidos resultantes se da, por ejemplo, por T.W. Greene y P.G.M Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis 2^a ed., John Wiley & Son, Inc 1991 y por P.J. Kocienski en Protecting Groups, Georg Thieme Verlag 1994 que se incorporan en este documento como referencia. Los ejemplos de grupos protectores de amino adecuados incluyen grupos protectores de tipo acilo (por ejemplo, formilo, trifluoroacetilo y acetilo), grupos protectores de tipo uretano aromático (por ejemplo, benciloxicarbonilo (Cbz) y Cbz sustituido, y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc)), grupos protectores de uretano alifático (por ejemplo, t-butilo-

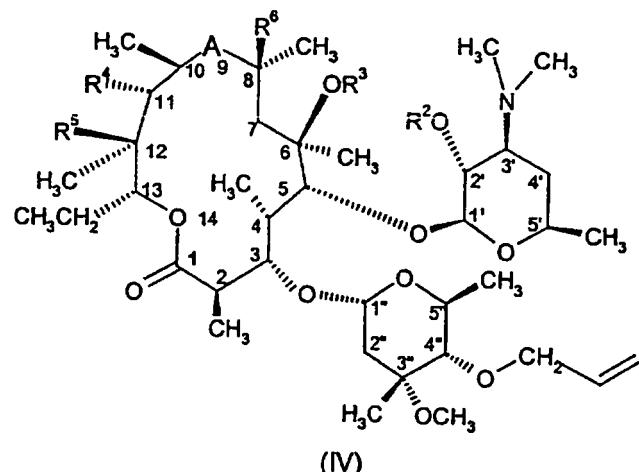
xicarbonilo (Boc), isopropiloxicarbonilo y ciclohexiloxicarbonilo) y grupos protectores de tipo alquilo (por ejemplo, bencilo, tritilo y clorotritilo). Los ejemplos de grupos protectores de oxígeno adecuados pueden incluir por ejemplo grupos alquilsililo, tales como trimetilsililo o terc-butildimetilsililo; éteres alquílicos tales como tetrahidropiranilo o terc-butilo; o ésteres tales como acetato. Los grupos hidroxi pueden protegerse, por ejemplo, por reacción de anhídrido acético, anhídrido benzoico o un cloruro de trialquilsililo en un disolvente aprótico. Son ejemplos de disolventes apróticos diclorometano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano y similares.

Los compuestos de fórmula (I) en la que U es $-N(R^{30})-$ pueden prepararse por reacción de un compuesto de 4" aldehído de fórmula (II) en la que A, R^2 , R^3 , R^4 y R^5 pueden estar protegidos adecuadamente, por ejemplo por protección cíclica entre las posiciones 9 y 12 cuando A es $-C(O)-$ y d' es un número entero de 1 a 5, con un derivado protegido adecuado de la amina (IIIa) o (IIIb), seguido, cuando sea necesario, de posterior retirada del grupo protector de hidroxilo R^2 y conversión del grupo B^aR^{11a} o \bar{R}^{11a} en BR^{11} o R^{11} .



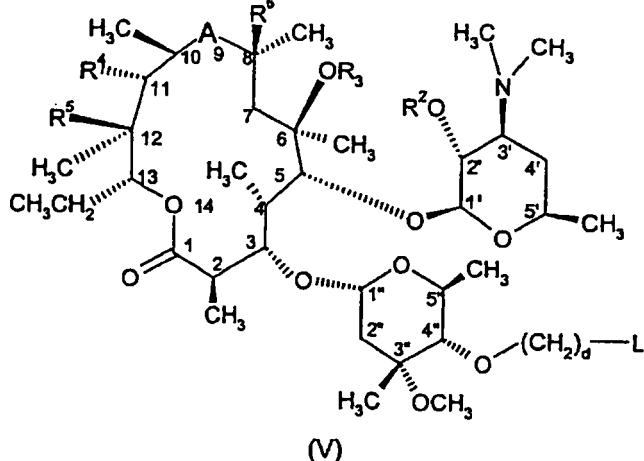
40 La reacción de aminación reductora se realiza preferiblemente en un disolvente tal como metanol y DMF. Un agente de reducción adecuado es, por ejemplo, cianoborohidruro sódico.

45 Los compuestos de fórmula (II) en la que d' es 1 ó 2 pueden prepararse a partir de compuestos protegidos adecuadamente de fórmula (IV) por hidroboración con 9-BBN, u otros boranos adecuados, seguido de tratamiento con peróxido y después oxidación ($d' = 2$) o por escisión de tetróxido/peryodato de osmio ($d' = 1$). Los compuestos de fórmula (IV) pueden formarse por alilación catalizada con paladio de compuestos de 4" hidroxi protegidos adecuadamente.



En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) en la que U es un grupo seleccionado entre $-N(R^{30})$ - y $-S-$, pueden prepararse por reacción de compuestos de fórmula (V)

5



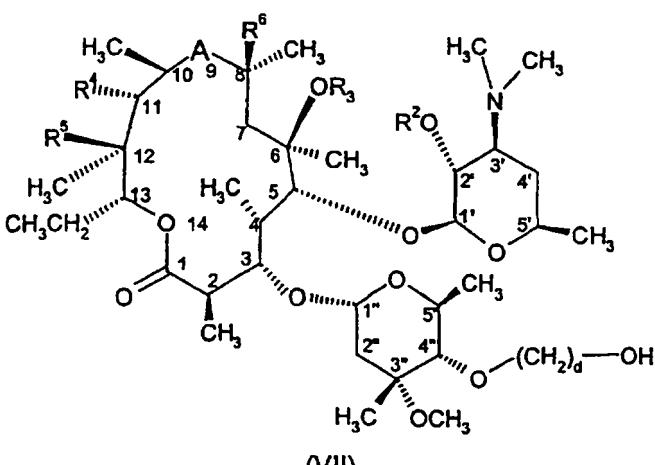
25 donde d es un número entero de 2 a 6 y L es un grupo saliente adecuado, con X^aR^{11a} (VI) donde U es un grupo seleccionado entre $-N(R^{30})$ - y $-S-$. La reacción se realiza preferiblemente en un disolvente tal como un halohidrocarbono (por ejemplo, diclorometano), un éter (por ejemplo, tetrahidrofurano o dimetoxietano), acetonitrilo o acetato de etilo y similares, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida o 1-metil-pirrolidona y en presencia de una base, seguido, si es necesario, de retirada del grupo protector de hidroxilo R^2 y conversión del grupo X^aR^{11a} en XR^{11} . Los ejemplos de 30 las bases que pueden usarse incluyen bases orgánicas tales como diisopropiletilamina, trietilamina y 1,8-diazabiciclo [5.4.0]undec-7-eno (DBU) y bases inorgánicas tales como hidróxido potásico, hidróxido de cesio, hidróxido de tetraalquilamonio, hidruro sódico, hidruro potásico y similares. Los grupos salientes adecuados para esta reacción incluyen 40 haluro (por ejemplo, cloruro, bromuro o yoduro) o un grupo sulfoniloxi (por ejemplo, tosiloxi o metanosulfoniloxi).

35 Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en otros compuestos de fórmula (I). De esta manera, los compuestos de fórmula (I) en la que U o B es $-S(O)_z-$ y z es 1 ó 2 pueden prepararse por oxidación del compuesto correspondiente de fórmula (I) en la que z es 0. La oxidación se realiza preferiblemente usando un perácido, por ejemplo ácido peroxibenzoico, seguido de tratamiento con una fosfina, tal como trifenilfosfina. La reacción se realiza adecuadamente en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno. Los compuestos de fórmula (I) en la que U o B 40 es $-N(R^{30})$ - y R^{30} es alquilo C_{1-4} pueden prepararse a partir de compuestos en los que R^{30} es hidrógeno por alquilación reductora.

En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) en la que U es $-O-$, pueden prepararse por reacción de compuestos de fórmula (VII)

45

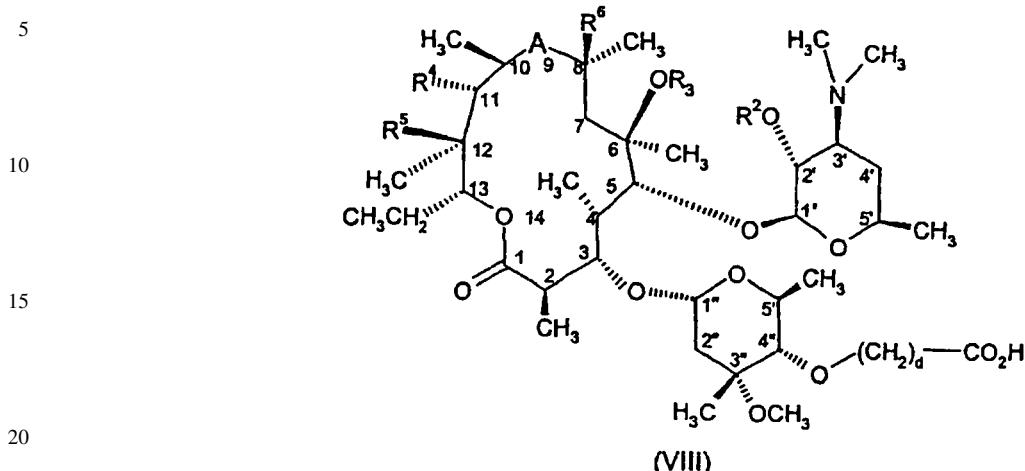
50



65

con un compuesto adecuado de fórmula X^aR^{11a} , en presencia de un catalizador tal como tetraquis(trifenilfosfina) paladio.

En una realización más de la invención, los compuestos de fórmula (I) en la que U es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{30})-$, pueden prepararse por reacción de compuestos de fórmula (VIII)



con un compuesto de amina adecuado.

25 Los compuestos de fórmula (II) en la que A es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ o $-\text{NHC}(\text{O})-$, R^4 o R^5 es hidroxi, R^3 es hidrógeno y R^6 es hidrógeno son compuestos conocidos o pueden prepararse por métodos análogos a los conocidos en la técnica. De esta manera, pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos EP 507595 y EP 503932.

30 Los compuestos de fórmula (II), en la que A es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ o $-\text{NHC}(\text{O})-$, R^4 o R^5 es hidroxi y R^3 es alquilo C_{1-4} o alquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con heteroarilo bicíclico, condensado, de 9 a 10 miembros y R^6 es hidrógeno, son compuestos conocidos o pueden prepararse por métodos análogos a los conocidos en la técnica. De esta manera, pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos WO 9951616 y WO 0063223.

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



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

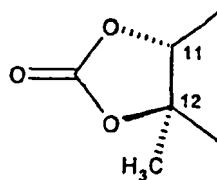
55 Los compuestos de fórmula (II), en la que A es $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^7)-$ o $-\text{CH}(\text{NR}^8\text{R}^9)-$, R^4 o R^5 es hidroxi o R^4 y R^5 tomados junto con los átomos pertinentes forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:



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

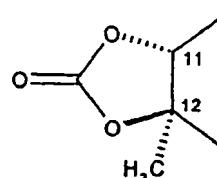
ES 2 273 255 T3

Los compuestos de fórmula (II), en la que A es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, R^4 o R^5 es hidroxi o R^4 y R^5 tomados junto con los átomos pertinentes forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:



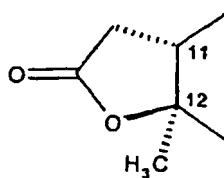
y R⁶ es hidrógeno, son compuestos conocidos o pueden prepararse por métodos análogos a los conocidos en la técnica. De esta manera, pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento EP 508699 y en J. Chem. Res. Synop (1988 páginas 152-153), documento US 6262030.

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

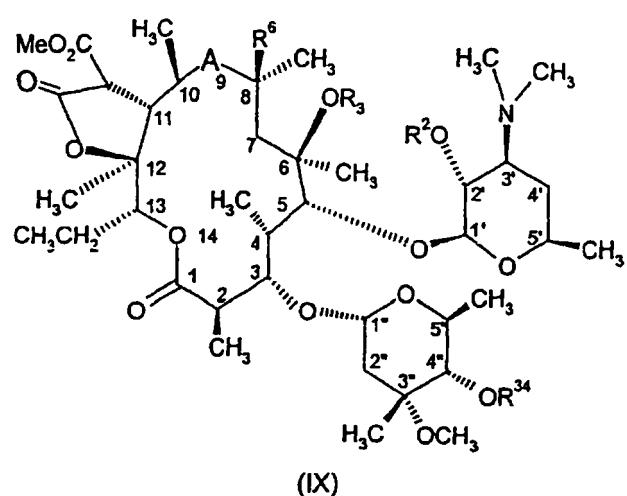


y R^6 es hidrógeno, son compuestos conocidos o pueden prepararse por métodos análogos a los conocidos en la técnica. De esta manera, pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento EP 284203.

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



R^6 es hidrógeno y R^3 es alquilo C_{1-4} pueden prepararse por descarboxilación de un compuesto de fórmula (IX), en la que R^{34} es un grupo protector de amino, seguido, si se requiere, de retirada del grupo protector R^2 o R^{34} .



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

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

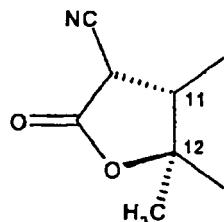
5

10

15

20

25



y R_3 es alquilo C_{1-4} , pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos WO 02/50091 y WO 02/50092.

Para que la invención pueda entenderse completamente, se dan los siguientes ejemplos únicamente a modo de ilustración.

En el texto, se utilizan las siguientes abreviaturas: Ac para acetilo, Ac_2O para acético anhídrido, 9-BBN para 9-borabiciclo[3.3.1]nonano, BINAP para 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, BOC para t-butoxicarbonilo, DBU para 1,8-diazabiciclo[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-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, HOAc para ácido acético, LDA para diisopropilamida de litio, MeCN para acetonitrilo, MeOH para metanol y THF para tetrahidrofurano.

Ejemplos

30

Puede prepararse 11,12-carbonato de 2'-O-acetyl-azitromicina mediante el procedimiento descrito por S. Djokic *et al.* en *J. Chem. Res. (S)* **1988**, 152.

Nomenclatura

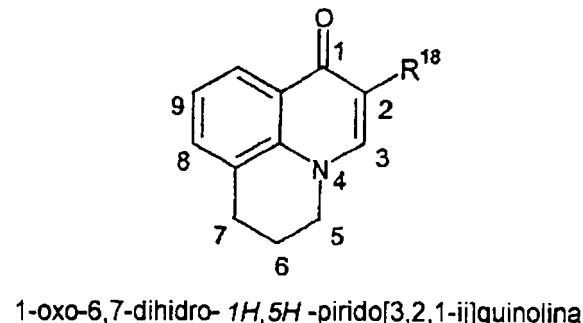
35

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

40

45

50



55

Intermedio 1

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

60

Se disolvieron ácido 7-cloro-1-ciclopropil-1,4-dihidro-6-fluoro-4-oxo-quinolina-3-carboxílico (56,3 g) y etileno-diamina (36 g) en N,N-dimetilacetamida (650 ml) a 100°C y la mezcla se agitó durante 8,5 h a 115°C. A la mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente se le añadió agua (700 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se enfrió a 0-5°C y se agitó durante 1 h. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua fría y EtOH frío y se secó a 110°C y a presión reducida durante 1 h. El producto bruto se trató con HCl (solución acuosa al 6%) con calentamiento durante 1 h en presencia de carbón. Despues de la filtración, la solución se enfrió a 35-40°C y se produjo una primera precipitación. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a 110°C durante 1 h. Se obtuvo el compuesto del título (6,4 g) en forma de la sal hidrocloruro. Despues, la sal hidrocloruro se convirtió en la base libre usando condiciones convencionales; ESMS m/z 320 [M - H]⁻.

Intermedio 2

*Hidrocloruro del ácido 6-(2-amino-etoxi)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico*5 a) *2-Dibencilmamino-etil éster del ácido 6-(2-dibencilmamino-etoxi)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico*

Se disolvió ácido 1-etil-6-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (GB 1433774) (1,4 g, 6 mmol) en DMF seca (80 ml). A esto se le añadieron carbonato potásico (5 g, 36 mmol) e hidrocloruro de dibencilmamino (4,37 g, 14,8 mmol). La mezcla se calentó a 65°C con agitación durante 72 h y después se dejó enfriar durante una noche. La mezcla se evaporó hasta un pequeño volumen, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron a presión reducida para dar un aceite viscoso oscuro (4,9 g). Este residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100 g), eluyendo con metanol al 0,2 - 3,8% en diclorometano, para dar el compuesto del título en forma de un sólido pardo (2,46 g, 60%); 15 ESMS m/z 680 [M+H]⁺ (100%).

b) *Sal sódica del ácido 6-(2-dibencilmamino-etoxi)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico*

El Intermedio 2a (2,44 g, 3,59 mmol) se disolvió en metanol (25 ml) y 1,4-dioxano (25 ml) y después se añadió hidróxido sódico acuoso (0,4 N, 8,75 ml, 3,5 mmol). Se agitó durante 40 h, después se añadió un poco más de hidróxido sódico y la agitación se continuó durante 72 h más. Despues, se añadió un exceso de dióxido de carbono sólido y la mezcla se evaporó a sequedad y a presión reducida. La trituración con éter dietílico dio el compuesto del título en forma de un polvo pardo pálido (1,382 g, 84%); ESMS m/z 457 [M+H]⁺ para el ácido libre (100%).

25 c) *Ácido 6-(2-amino-etoxi)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico*

El Intermedio 2b (1,38 g, 2,89 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (80 ml), agua (40 ml) y ácido clorhídrico (2 N, 2,9 ml, 5,8 mmol). Esta solución se hidrogenó sobre hidróxido de paladio (II) al 20% sobre carbono (0,6 g) a 344,737 kPa (50 psi) durante 18 h. La mezcla se filtró a través de kieselguhr, lavando bien con agua. Despues, el filtrado se evaporó a sequedad y a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (1 g, 94%) (que contenía un equivalente de cloruro sódico); ESMS m/z 277 [M+H]⁺ para el ácido libre (100%).

Intermedio 3

35 *Sal trifluoroacetato del ácido 6-(2-aminoetilsulfanil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico*a) *Éster etílico del ácido 6-bromo-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico*

40 Una mezcla de carbonato potásico (2,95 g, 21,2 mmol) y ácido 6-bromoquinolona-3-carboxílico (2,84 g, 10,6 mmol) en dimetilformamida (25 ml) se calentó a 40°C en una atmósfera de argón durante 10 minutos y se añadió yodoetano (3,4 ml, 42,4 mmol). Despues de 14 h, la mezcla se enfrió y la DMF se evaporó. El residuo se trató con agua (40 ml), se enfrió a 5°C y se filtró al vacío. El sólido de color crema resultante se secó al vacío para producir el compuesto del título; ¹H RMN δ [(CD₃)₂SO] 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,54 (3H, J = 7,2 Hz), 4,24 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,40 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,34 (1H, d, J = 9 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 2,4 y 9 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,49 (1H, s).

45 b) *Éster etílico del ácido 6-(2-t-butoxicarbonilaminoetilsulfanil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico*

Una mezcla de *N*-Boc-cisteinamina (0,35 g, 2 mmol), el Intermedio 3a (0,32 g, 1 mmol) y carbonato potásico (0,28 g, 2 mmol) se calentó en DMSO (10 ml) durante 16 h a 90°C. Despues de la cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano que contenía una concentración creciente de metanol/hidróxido de amonio, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco; ESMS m/z 421 [M+H]⁺ (100%).

c) *Sal sódica del ácido 6-(2-t-butoxicarbonilaminoetilsulfanil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico*

55 A una solución del Intermedio 3b (0,11 g, 0,27 mmol) en THF (2 ml) se le añadió hidróxido sódico 2 M (0,13 ml, 0,27 mmol). Despues de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, la mezcla se saturó con dióxido de carbono y el disolvente se evaporó. El residuo se trató con metanol (10 ml), se filtró y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido; ESMS m/z 393 [M+H]⁺ (25%).

60 d) *Sal trifluoroacetato del ácido 6-(2-aminoetilsulfanil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico*

Al Intermedio 3c (0,068 g, 0,17 mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml). Despues de 1 h, el disolvente se evaporó para producir una goma verde; ¹H RMN δ [(CD₃)₂SO] 1,54 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,20 (2H, c, J = 6,8 Hz), 3,38 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,56 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,98-7,90 (2H, m), 8,40 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,94 (1H, s).

Intermedio 4

*Sal trifluoroacetato del ácido 6-(3-aminopropil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico*5 a) *Éster etílico del ácido 1-etil-6-yodo-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico*

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

15 b) *Éster etílico del ácido 6-(3-t-butoxicarbonilamino-prop-1-inil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico*

El Intermedio 4a (0,371 g, 1 mmol), yoduro de cobre (I) (26 mg, 0,13 mmol) y trietilamina (6,16 ml, 44 mmol) se suspendieron en acetonitrilo seco (22 ml). La suspensión verde clara se calentó a 50°C mientras se burbujeaba argón a través de la misma. Después de 20 min, se añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,026 g, 0,0379 mmol) y t-butoxicarbonilpropargilamina (0,264 g, 1,7 mmol) y la suspensión parda se calentó a reflujo. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se concentró. El residuo se recogió en diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar un aceite pardo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de MeOH/amoníaco 20 M) al 0-2,5% en diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo; ESMS m/z 399 (M+H⁺).

25 c) *Éster etílico del ácido 6-(3-t-butoxicarbonilaminopropil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico*

El Intermedio 4b (0,366 mg, 0,77 mmol) en diclorometano (10 ml) se hidrogenó sobre paladio al 10% sobre carbono (50 mg) durante 16 h. La mezcla resultante se filtró y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo; ESMS m/z 403 [M+H]⁺.

35 d) *Éster etílico del ácido 6-(3-aminopropil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico*

Usando un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 3d, el Intermedio 4c (355 mg, 0,88 mmol) dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo; ESMS m/z 303 [M+H]⁺.

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

Usando un procedimiento similar al descrito en Intermedio 3c, el Intermedio 4d (250 mg, 0,83 mmol) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo; ESMS m/z 275 [M+H]⁺.

45 f) *Sal trifluoroacetato del ácido 6-(3-aminopropil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico*

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

50 Intermedio 5

*Hidrocloruro del ácido 9-(2-amino-etoxi)-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico*55 a) *2-Dibencilmamino-etil éster del ácido 9-(2-dibencilmamino-etoxi)-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico*

Se suspendió ácido 9-hidroxi-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico (documento GB1417129) (0,905 g, 3,69 mmol) en DMF seca (50 ml). A esto se le añadieron carbonato potásico (3,06 g, 22 mmol) e hidrocloruro de dibencil-(2-cloroetil)amina (2,37 g, 8 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 16 h y después se añadieron más carbonato potásico (0,55 g) e hidrocloruro de dibencil-(2-cloroetil)amina (1,18 g, 4 mmol). Después de 25 h más a 75°C, la mezcla se evaporó. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto (4,0 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100 g), eluyendo con metanol al 0-4% en diclorometano, para dar el compuesto del título (2,25 g, 89%); ESMS m/z 692 [M+H]⁺ (100%).

b) *Sal sódica del ácido 9-(2-dibencilmamino-etoxi)-1-oxo-6,7-dihidro-1*H,5*H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico***

5 El Intermedio 5a (2,22 g, 3,21 mmol) se disolvió en metanol (30 ml) y 1,4-dioxano (20 ml) y se trató con hidróxido sódico acuoso (0,4 N, 8,03 ml, 3,21 mmol). La mezcla se agitó durante 88 h a 20°C. Después, se añadió dióxido de carbono sólido y la mezcla se evaporó a sequedad y a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (1,6 g, 100%); ESMS m/z 469 [M+H]⁺ para el ácido libre (100%).

10 c) *Hidrocloruro del ácido 9-(2-amino-etoxi)-1-oxo-6,7-dihidro-1*H,5*H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico***

15 El Intermedio 5b (0,8 g, 1,63 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (100 ml), agua (15 ml) y ácido clorhídrico (2 N, 1,6 ml, 3,2 mmol). Esta solución se hidrogenó sobre hidróxido de paladio (II) al 20% sobre carbono (0,4 g) a 344,737 kPa (50 psi) durante 42 h. La mezcla se diluyó con agua y se filtró a través de kieselguhr, lavando bien con agua. Después, el filtrado se evaporó a sequedad y a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,54 g, 87%) (que contenía un equivalente de cloruro sódico); ESMS m/z 289 [M+H]⁺ para el ácido libre (100%).

Intermedio 6

20 *Trifluoroacetato del ácido 7-(2-amino-etilamino)-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico*

a) *Éster etílico del ácido 7-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etilamino)-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico*

25 Se trató éster etílico del ácido 7-cloro-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico (2,20 g, 7,37 mmol) en THF (20 ml) y MeCN (20 ml) con trietilamina (3,07 ml, 22,0 mmol), seguido de éster *terc*-butílico del ácido (2-amino-etil)-carbámico (1,41 g, 8,80 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C. Después de 26 h, se añadió éster *terc*-butílico del ácido (2-amino-etil)-carbámico (300 mg, 1,87 mmol). Después de 15 h más, el calentamiento se interrumpió y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 30-100% en éter de petróleo (p.e. 40-60°C)) para dar el compuesto del título (2,89 g); ESMS m/z 423 [M+H]⁺.

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

40 Al Intermedio 6a (2,89 g, 6,84 mmol) en THF (30 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso 2 N (3,4 ml, 6,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 24 h, se añadió hidróxido sódico acuoso 2 N (0,6 ml, 1,2 mmol) y el calentamiento se continuó durante 24 h más. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en agua (10 ml). Se añadió dióxido de carbono sólido y el precipitado resultante se retiró por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (2,65 g); ESMS m/z 395 [M+H]⁺.

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

El Intermedio 6b (2,65 g, 6,72 mmol) se suspendió en diclorometano (30 ml), se añadió ácido trifluoroacético (15 ml) y la solución se agitó durante 35 min. La mezcla se concentró al vacío, de nuevo en tolueno y de nuevo en hexano para dar el compuesto del título en forma de un polvo castaño (2,92 g); ESMS m/z 295 [M+H]⁺.

50 Intermedio 7

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

55 Se disolvió 11,12-carbamato de 6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-metilamino-eritromicina A (W. R. Baker *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53 (10), 2340-5) (0,87 g) en DCM (20 ml) y acetona (3 ml). Se añadieron NaHCO₃ sólido (0,6 g) y Ac₂O (0,6 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se añadieron DCM (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre K₂CO₃, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo el compuesto del título (0,875 g); ESMS m/z 829 [MH]⁺.

60 Intermedio 8

*Éster etílico del ácido 6-((Z)-3-*terc*-butoxicarboniloxiprop-1-enil)-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-quinolina-3-carboxílico*

65 a) *Éster etílico del ácido 1,4-dihidro-1-etil-6-yodo-4-oxo-quinolina-3-carboxílico*

Una mezcla de ácido 1,4-dihidro-6-yodo-4-oxo-quinolina-3-carboxílico (J. Ellis, E. Gellert, J. Robson, *Aust. J. Chem.*, **1973**, 26, 907) (3,15 g, 10 mmol), carbonato potásico (6,9 g, 50 mmol) y yodoetano (15,6 g, 100 mmol) en

ES 2 273 255 T3

DMF seca se calentó a 70°C con agitación vigorosa. Después de 16 h, la mezcla se enfrió y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con agua y la fase orgánica se separó, se secó y se evaporó para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, ^1H RMN δ (CDCl₃) 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,54 (3H, t, J = 7,3 Hz), 4,23 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,40 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 2,1 y 8,9 Hz), 8,48 (1H, s), 8,86 (1H, d, J = 2,1 Hz).

5 b) *Éster etílico del ácido 6-(3-hidroxiprop-1-inil)-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-quinolina-3-carboxílico*

10 El Intermedio 8a (3,71 g, 10 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,209 g, 1,1 mmol) se suspendieron en acetonitrilo seco (100 ml) y trietilamina (49 ml). La suspensión verde clara se calentó a 50°C mientras se burbujeaba argón a través de la misma. Después de 20 min, se añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,21 g, 0,3 mmol) y alcohol propargílico (0,92 ml, 17 mmol) y la suspensión parda se calentó en una atmósfera de argón a 50°C durante 3,5 h. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano en hexano seguido de un gradiente de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad y el residuo se disolvió en cloroformo y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad para producir el compuesto del título en forma de un sólido beige, (1,62 g, 54%); ESMS m/z 300 [M+H]⁺.

15 c) *Éster etílico del ácido 6-((Z)-3-hidroxiprop-1-enil)-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-quinolina-3-carboxílico*

20 El Intermedio 8a (0,39 g, 1,3 mmol) en etanol (10 ml) y 1,4-dioxano (5 ml) se hidrogenó a 20°C y a 1 atm sobre catalizador de Lindlar (0,05 g). Después de 5 h, se añadió diclorometano (10 ml) y la hidrogenación se continuó durante 18 h. El catalizador se retiró por filtración y se lavó bien con etanol/diclorometano. Los filtrados combinados se evaporaron a sequedad y el residuo se recogió en etanol (4 ml) y diclorometano (12 ml), y se hidrogenó de nuevo a 20°C y a 1 atm sobre catalizador de Lindlar (0,2 g) durante 3 h. El catalizador se retiró por filtración y se lavó bien con etanol/diclorometano. Los filtrados combinados se evaporaron a sequedad para dar el producto del título en forma de un sólido blanco, (0,394 g) ESMS m/z 302 [M+H]⁺.

25 d) *Éster etílico del ácido 6-((Z)-3-terc-butoxicarboniloxiprop-1-enil)-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-quinolina-3-carboxílico*

30 El Intermedio 8a (0,393 g, 1,3 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (0,327 g, 1,5 mmol) y N-metilimidazol (0,01 g). Después de 4 días a 20°C, el producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexano para dar el producto del título, (0,40 g, 77%). ^1H RMN δ (CDCl₃) 1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,49 (9H, s), 1,51 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,26 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,41 (2H, c, 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, d a, 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).

Intermedio 9

40 *Trifluoroacetato del ácido de 6-(3-aminopropil)-1-etil-5-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolinacarboxílico*

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

45 Se suspendió 4-yodo-3-metilanilina (5,75 g) en etoximetilenomalonato de dietilo (5,5 ml). La mezcla se calentó a 130°C durante 2,5 h. Después de enfriar a ~90°C, se añadió hexano y la mezcla se agitó mientras se enfriaba a temperatura ambiente. El producto cristalizó y se retiró por filtración, lavando bien con más hexano. El sólido se secó al vacío para producir el compuesto del título en forma de un polvo gris pálido (7,947 g); ^1H RMN δ (CDCl₃) 1,33 (3H, t), 1,38 (3H, t), 2,43 (3H, s), 4,25 (2H, c), 4,3 (2H, c), 6,69 (1H, dd), 7,01 (1H, d), 7,75 (1H, d), 8,46 (1H, d) y 10,95 (1H, d a).

b) *6-Yodo-5-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolinacarboxilato de etilo*

55 El Intermedio 9a (8,73 g) se suspendió en Dowtherm (30 ml) y después se calentó a 250°C durante 1 h. La mezcla se enfrió, se añadió éter de petróleo y el sólido se retiró por filtración, lavando bien con más éter de petróleo. El sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título y el isómero de 7-metilo en forma de un polvo gris pálido (7,8 g).

c) *1-Etil-6-yodo-5-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolinacarboxilato de etilo*

60 El Intermedio 9b (3,57 g) se suspendió en DMF (25 ml), se añadieron carbonato potásico (1,66 g) y yodoetano (3,2 ml) y la mezcla se calentó a 55°C - 60°C durante 89 h. Después de 64 y 69 h, se añadió más yodoetano (2 x 2 ml). La mezcla se evaporó, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 7). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa de tiosulfato sódico y después con salmuera, se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100 g), eluyendo con acetato de etilo al 40 - 100% en éter de petróleo seguido de metanol al 5% en diclorometano, para dar el compuesto del título en forma de un sólido pardo 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-dihidro-3-quinolinacarbonilato de etilo*

Usando un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 4b, el Intermedio 9c (0,485 g) y t-butoxicarbonil-propargilamina (0,332 g) dieron el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,62 g); ESMS m/z 4,13 [M+H]⁺.

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

El Intermedio 9d (0,52 g) en DCM (30 ml) se trató con Pd al 10%/C (0,4 g). La mezcla se filtró y después se hidrogenó sobre Pd al 10%/C (0,4 g) durante 1 h. La mezcla resultante se filtró y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título en forma de una espuma amarilla (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-dihidro-3-quinolinacarboxílico*

Usando un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 6b, el Intermedio 9e (0,524 g) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color crema (0,457 g); ESMS m/z 389 [M+H]⁺.

g) *Trifluoroacetato del ácido 6-(3-aminopropil)-1-etil-5-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolinacarboxílico*

Usando un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 6c, el Intermedio 9f (0,453 g) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título en forma de un polvo pardo pálido (0,505 g); ESMS m/z 289 [M+H]⁺.

Intermedio 10

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

a) *4-Cloro-2-propilpiridina*

A una solución de LDA (0,13 moles) en THF/hexanos (40 ml/40 ml) a -60°C en una atmósfera de argón, se le añadió una solución de 4-cloro-2-picolina (15 g) en THF (250 ml) durante 20 min. Despues de 30 min más a -60°C, se añadió yodoetano (10,4 ml) en THF (60 ml) durante 20 min y la reacción se agitó a -60°C durante 1,5 h y después se dejó calentar a -30°C. La mezcla se vertió en salmuera y se extrajo con diclorometano. Despues del secado (MgSO₄) y la purificación por cromatografía eluyendo con diclorometano en éter de petróleo (70-100%) seguido de diclorometano que contenía metanol (de 0 a 5%), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite pardo (12,35 g). ¹H RMN δ (CDCl₃) 0,97 (3H, t), 1,75 (2H, m), 2,75 (2H, t), 7,12 (1H, m), 7,16 (1H, d), 8,42 (1H, d).

b) *Éster dietílico del ácido [2-(4-cloro-piridin-2-il)-1-etoxybutil]-malónico*

A una solución de LDA (87,5 mmoles) en THF/hexanos (40 ml/40 ml) a -60°C en una atmósfera de argón se le añadió una solución del Ejemplo 10a (12,31 g) en THF seco (150 ml) durante 20 min. Despues de 30 min más a -60°C, se añadió más etoximetilenomalonato de dietilo (18,81 g) en THF (40 ml) durante 20 min y la reacción se agitó a -60°C durante 1,5 h y después se dejó calentar a -30°C. La mezcla se vertió en salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Despues, el secado (MgSO₄) y la purificación por cromatografía eluyendo con diclorometano en éter de petróleo (70-100%) seguido de diclorometano que contenía metanol (de 0 a 5%) dieron el compuesto del título en forma de un aceite (27,38 g). ESMS m/z 372 [M+H].

c) *Éster etílico del ácido 7-cloro-1-etil-4-oxo-4-H-quinolizina-3-carboxílico*

Una solución del Intermedio 10b (27,38 g) y DBU (10 gotas) en xileno se calentó a reflujo. Despues de 16 h, la mezcla se enfrió y se purificó por cromatografía eluyendo con diclorometano que contenía metanol (de 0 a 10%). El sólido amarillo/pardo resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ESMS m/z 280 (M+H).

d) *Éster etílico del ácido 7-(2-t-butoxicarbonilaminoetilamino)-1-etil-4-oxo-4-H-quinolizina-3-carboxílico*

Una solución del Intermedio 10c (0,63 g), mono Boc-etileno-diamina (0,45 g) y trietilamina (0,9 ml) en piridina (15 ml) se calentó a 60°C durante 16 h. Despues de la evaporación, el producto bruto se purificó por cromatografía eluyendo con diclorometano que contenía metanol (de 0 a 5%) para dar el producto del título en forma de un sólido amarillo (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 un procedimiento similar al descrito para la preparación del Intermedio 6b, el Intermedio 10d (0,334 g) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo ESMS *m/z* 376 (M+H).
5

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

Usando un procedimiento similar al descrito para la preparación de Intermedio 6c, el Intermedio 10e (0,172 g) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ESMS *m/z* 276 (M+H).
10

Intermedio 11

*Sal trifluoroacetato del ácido 6-(3-aminopropil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico*15 a) *2-[(2-Cloro-5-yodo-3-piridinil)carbonil]-3-(etilamino)-2-propenoato de etilo*

Se suspendió ácido 5-yodo-2-hidroxipiridina-3-carboxílico (T. R. Elworthy *et al.*, *J.Med.Chem.*, 40, 17, 1997, 2674-2687) (7,95 g) en cloruro de tionilo (40 ml). Se añadió DMF (4 gotas) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La solución resultante se evaporó a sequedad. Después, este cloruro de ácido se disolvió en 1,4-dioxano (40 ml) y se añadió gota a gota a una solución de 3-(etilamino)-2-propenoato de etilo (5,15 g) y trietilamina (10,5 ml) en 1,4-dioxano a 0°C. Después de 1 h, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla se evaporó, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron para dar un aceite oscuro. Éste se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con éter dietílico al 33-45% en éter de petróleo, para dar el compuesto del título (5,35 g); ESMS *m/z* 409 [M+H]⁺.
20
25

b) *1-Etil-6-yodo-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo*

El Intermedio 11a (4,92 g) se disolvió en DMF (50 ml), se añadió carbonato potásico (1,662 g) y la mezcla se calentó a 50°C durante 16 h y a 60°C durante 2 h. Después de la evaporación, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron para dar un aceite. Éste se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con éter dietílico al 0 - 20% en DCM, para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (4,33 g); ESMS *m/z* 373 [M+H]⁺.
30

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

Una mezcla del Intermedio 11b (2,176 g), yoduro de cobre (I) (115 mg, 0,6 mmol) y trietilamina (27,9 ml, 200 mmol) se suspendieron en acetonitrilo seco (40 ml). La suspensión verde clara se calentó a 43°C mientras se burbujeaba argón a través de la misma. Después de 30 min, se añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,127 g, 0,018 mmol) y *N*-*t*-butoxicarbonilpropargilamina (1,542 g) y la mezcla se calentó a 43°C durante 25 min. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se concentró. El residuo se recogió en diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar un sólido oscuro que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (metanol/éter dietílico [1:24]) al 0-25% en diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (1,8 g); ESMS *m/z* 400 [M+H]⁺.
40
45

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

El Intermedio 11c (0,91 g) en diclorometano (50 ml) se trató con paladio al 10% sobre carbono (60 mg) y se hidrogenó a temperatura ambiente y a presión atmosférica durante 75 min. La mezcla de reacción se filtró y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-4% en diclorometano para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,83 g); ESMS *m/z* 404 [M+H]⁺.
50

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

55 El Intermedio 11d (0,825 g) se disolvió en THF (15 ml), se añadió hidróxido sódico 0,2 N (15 ml) y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó hasta un pequeño volumen y después se añadió dióxido de carbono sólido. El precipitado que se formó se retiró por filtración, se lavó bien con agua y se secó al vacío sobre pentóxido de fósforo para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (0,709 g); ESMS *m/z* 376 [M+H]⁺.
60

f) *Sal trifluoroacetato del ácido 6-(3-aminopropil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico*

65 El Intermedio 11e (0,72 g) se disolvió en DCM (12 ml), se añadió ácido trifluoroacético (4 ml) y la reacción se agitó en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 0,75 h. La solución se evaporó a sequedad y el residuo se trituró con éter dietílico para dar, después del secado, el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (0,859 g). Datos de RMN: ¹H RMN (DMSO-d6) 1,43 (3H, t), 1,95 (2H, m), 2,84 (2H, m), 2,92 (2H, t), 4,68 (2H, c), 7,78 (3H, s a), 8,63 (1H, d), 8,95 (1H, d), 9,24 (1H, s) y 14,8 (1H, s a).

Intermedio 12

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

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

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

10 b) 1-Oxo-6,7-dihidro-1*H,5H*-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxilato de etilo

Se disolvió 2-((3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-il)metileno)malonato de dietilo (2,5 g, 8,24 mmol) en ácido polifosfórico y la mezcla viscosa se agitó durante 4 horas a 110°C. La mezcla de reacción se enfrió antes de que se añadiera hielo. El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y después se secó en un desecador en presencia de pentóxido de fósforo para dar el compuesto del título en forma de un sólido beige. ESMS *m/z* 258 (MH⁺). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,55 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 4,27 (c, 2H), 4,22 (c, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,10 (tt, 2H), 1,28 (t, 3H).

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

Se disolvió 1-oxo-6,7-dihidro-1*H,5H*-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxilato de etilo (290 mg 1,13 mmol) en ácido acético (3 ml) y se añadió gota a gota bromo (197 mg, 1,23 mmol). La reacción se siguió por LC/MS y se añadió más bromo (2 x 197 mg). Después de 24 horas, se añadió agua y el precipitado se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y después se secó en un desecador en presencia de pentóxido de fósforo para proporcionar un sólido naranja que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de MeOH/NH₃ 20 M) al 0-1,5% en diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco. ESMS *m/z* 336/338 (MH⁺). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,34 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 4,37 (c, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,23 (tt, 2H), 1,40 (t, 3H).

30 d) 9-(3-*terc*-Butoxicarbonilamino-prop-1-inil)-1-oxo-6,7-dihidro-1*H,5H*-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxilato de etilo

Una suspensión amarilla de acetato de paladio (73 mg, 0,32 mmol) y trifenilfosfina (191 mg, 0,72 mmol) en tetrahidrofurano seco (6 ml) en una atmósfera de argón se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de n-butillito (2,5 M en hexanos, 284 μ l) y después de 15 minutos, la suspensión verde oscura se calentó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, esta suspensión en una atmósfera de argón se añadió mediante una cánula a una suspensión blanca de 9-bromo-1-oxo-6,7-dihidro-1*H,5H*-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxilato de etilo (337 mg, 1 mmol), yoduro de cobre (84 mg, 0,44 mmol) y *t*-butoxicarbonilpropargilamina (198 mg, 1,28 mmol) en dietilamina (6 ml). La suspensión parda se calentó a 45°C durante 2 horas, después se retiró por filtración y se preabsorbió sobre gel de sílice. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de MeOH/NH₃ 20 M) al 0-5% en diclorometano proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite pardo. ESMS *m/z* 411 (MH⁺). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,23 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 5,1 (m, 1H), 4,35 (c, 2H), 4,15 (m, 2 x 2H), 2,97 (t, 2H), 2,19 (tt, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,38 (t, 3H).

45 e) 9-(3-*terc*-Butoxicarbonilamino-propil)-1-oxo-6,7-dihidro-1*H,5H*-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxilato de etilo

Se disolvió 9-(3-*terc*-butoxicarbonilamino-prop-1-inil)-1-oxo-6,7-dihidro-1*H,5H*-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxilato de etilo (318 mg, 0,77 mmol) en diclorometano (50 ml), se trató con paladio al 10% sobre carbono (200 mg) y se hidrogenó a temperatura ambiente y a presión atmosférica durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar un aceite pardo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de MeOH/NH₃ 20 M) al 0-1% en diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un aceite pardo. ESMS *m/z* 415 (MH⁺). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,25 (s a, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,37 (c, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,13 (c, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,20 (tt, 2H), 1,85 (tt, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,40 (t, 3H).

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

60 Se disolvió 9-(3-*terc*-butoxicarbonilamino-propil)-1-oxo-6,7-dihidro-1*H,5H*-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxilato de etilo (240 mg, 0,59 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y se trató con hidróxido sódico acuoso 2 N (0,32 ml). La solución se calentó a 50°C durante una noche y después se trató con exceso de dióxido de carbono sólido. La evaporación del disolvente dio el compuesto del título en forma de un sólido beige. ESMS *m/z* 387 (MH⁺). RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,89 (t a, 1H), 4,41 (t a, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,94 (c, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

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

5 Se disolvió sal sódica del ácido 9-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico (224 mg, 0,58 mmol) en ácido trifluoroacético (3 ml). Después de 0,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido beige. ESMS m/z 287 (MH^+). RMN ($MeOD-d_4$) δ 8,83 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 4,43 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,66 (tt, 2H), 2,05 (tt, 2H).

10 Intermedio 13

Formiato de 11,12-carbamato de 4"-O-[3-[2-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilsulfanil)-etilamino]-propil]-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A

15 El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 3 mediante el procedimiento que se describe a continuación (véase la Tabla siguiente al Ejemplo 26).

Intermedio 14

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

A una solución de 11,12-carbonato de 2'-O-acetilazitromicina (0,408 g, 0,5 mmol) en THF seco (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron tetraquistrifénilfosfina paladio (0,057 g, 0,05 mmol) y carbonato de alil t-butilo (0,30 g, 1,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo. Después de 18 h de calentamiento a 25 reflujo, el análisis por TLC indicó una conversión de 50% del producto deseado. El disolvente se evaporó y el producto bruto se disolvió en 4 ml de metanol. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 90:9:0,5 de diclorometano/MeOH/NH₃ ac. para producir 0,24 g (56%) de cristales amarillos pálidos. MS (m/z) 815 (MH^+).

30 Intermedio 15

Carbonato 11,12-cíclico de 4"--(2-oxo-etoxy)-azitromicina

35 A una solución del Intermedio 14 (0,20 g, 0,23 mmol) en THF (1 ml) y agua (1 ml) se le añadió tetraóxido de osmio (2,0 ml de una solución al 2,5% en THF). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió en una porción peryodato sódico (0,213 g, 1 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante 12 h a 25°C antes de inactivarse con Na₂SO₃ acuoso saturado (10 ml). La solución resultante se agitó a 25°C durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (22 ml) y agua (5,0 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (K₂CO₃) y los disolventes se retiraron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 90:9:0,5 de diclorometano/MeOH/NH₃ ac.) proporcionó el aldehído correspondiente en forma de un sólido amarillo brillante (aprox. 160 mg; rendimiento de 81%). MS (m/z) 817 (MH^+).

45 Intermediario 16

*4"--(3-Carboxi-propoxi)-azitromicina*a) *Carbonato 11,12-cíclico de 4"--(3-metoxicarbonil-aliloxi)-azitromicina*

50 Una mezcla del Intermedio 15 (587,6 mg, 0,719 mmol) y metoxicarbonilmetileno trifénil fosforano (360 mg, 1,08 mmol, 1,5 mol equiv.) en benceno (7,2 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. Después de enfriar a 25°C, el disolvente se retiró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 90:9:0,5 de CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ ac.) formó el éster metílico insaturado (313,8 mg, 50%) en forma de una mezcla de isómeros Z y E en una relación 1:1 de acuerdo con el análisis por LC/MS. MS (m/z) 873 (MH^+).

55 b) *Carbonato 11,12-cíclico de 4"--(3-metoxicarbonil-propoxi)-azitromicina*

La mezcla del Intermedio 16a anterior (200 mg, 0,23 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml), se trató con Pd/C (50 mg, Pd al 10% en peso) y se hidrogenó catalíticamente en un aparato Parr durante 5 h. Después de la filtración a través de una capa de Celite, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con 90:9:0,5 de diclorometano/MeOH/NH₃ ac.) para dar 125 mg (62%) del éster puro en forma de un sólido cristalino incoloro. MS (m/z) 875 (MH^+).

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

A una solución del Intermedio 16b (875 mg, 1,0 mmol) en 1:1 de THF-agua (10,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió LiOH (192 mg, 4,57 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a la misma temperatura durante 12 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido se destiló azeotrópicamente con benceno (5 ml x 5) y finalmente

se secó al vacío. La sal del ácido se disolvió en agua y la solución resultante se hizo ácida mediante la adición gota a gota de HCl acuoso 2 M. El precipitado se retiró por filtración para dar 787 mg (90%) del compuesto del título puro. MS (m/z) 835 (MH⁺).

5 Intermedio 17

Ácido 1-etil-4-oxo-6-piperazin-1-il-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

a) *Éster etílico del ácido 6-(4-terc-butoxicarbonil-piperezin-1-il)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico*

Un matraz Pirex secado al horno se cargó con terc-butóxido sódico (134,5 mg, 1,4 mmol), Pd₂(dba)₃ (2,3-9,2 mg, 0,0025-0,01 mmol) y BINAP (4,7-18,7 mg, 0,0075-0,03 mmol). El tubo Pirex se equipó con un tapón de goma y la atmósfera de aire se reemplazó por argón y se añadieron THF seco (2-9 ml), éster etílico del ácido 6-yodo-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (371,2 mg, 1,0 mmol) y N-Boc-piperazina (223,5 mg, 1,2 mmol) mediante una jeringa. La reacción se calentó a 80°C con agitación hasta que el material de partida se consumió según se determinó mediante análisis por LC-MS. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter (15 ml), se filtró y se concentró. Después, la mezcla de reacción bruta se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 356,5 mg (83%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. MS (m/z) 430 (MH⁺).

b) *Éster etílico del ácido 1-etil-4-oxo-6-piperazin-1-il-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico*

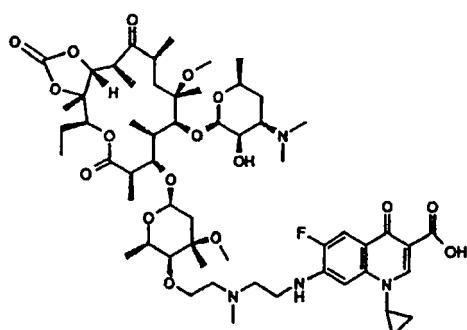
Una solución del Intermedio 17a (429,5 mg, 1,0 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ y ácido trifluoroacético (1:1) se agitó a 0°C durante 5 horas. Los materiales volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico y se filtró. El producto resultante (354,7 mg, 80%) se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. MS (m/z) 330 (MH⁺).

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

El Intermedio 17b se disolvió en una mezcla de THF, agua y 5 equiv. de NaOH y se agitó a 80°C hasta que el análisis por TLC mostró una conversión completa en el compuesto del título. MS (m/z) 302 (MH⁺).

Ejemplo 1

Bis-Trifluoroacetato de 11,12-carbonato de 4"-O-(2-{{2-(3-carboxi-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-7-ilamino)-etil]-metilamino}-etil)-6-O-metil-eritromicina A



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

A una mezcla agitada de 6-O-metil-eritromicina A (20 g, 26,8 mmol) e hidrogenocarbonato sódico (30 g) enfriada en un baño de hielo se le añadió en porciones cloroformiato de bencilo (60 ml). Después de 10 min, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 15 min. Después, la reacción se calentó a 60-70°C durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se cargó sobre una columna de gel de sílice (150 g) y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 10-50% en hexano. La evaporación de las fracciones que contenían el producto dio el producto del título en forma de una espuma sólida blanca (20,22 g); ESMS *m/z* 1024 [M+Na]⁺, 1060 [M+NH4+acetonitrilo]⁺.

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

Al Ejemplo 1a (13 g, 12,97 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0°C en una atmósfera de argón se le añadieron piridina (11,5 ml) y una solución de fosgeno en tolueno (al 20%, 30 ml). Después de 30 min, la mezcla se dejó calentar a 20°C. Después de 2,5 h, la reacción se enfrió de nuevo a 0°C y se añadió gota a gota alcohol alílico (5 ml). Después de agitar a 0°C durante 15 min y a 20°C durante 30 min, la mezcla se vertió en hielo. La extracción con éter

ES 2 273 255 T3

dietílico y el lavado con agua, ácido cítrico ac. al 5% e hidrogenocarbonato sódico ac. saturado dieron una solución del producto bruto que se secó, se evaporó y se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 20-50% en hexano) para dar el producto del título en forma de una espuma sólida blanca (12,5 g); ESMS m/z 1129 [M+NH₄]⁺, 1134 [M+Na]⁺, 1170 [M+NH₄+acetonitrilo]⁺.

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

El Ejemplo 1b (7,9 g, 7,1 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,16 g).

La reacción se calentó a reflujo durante 30 min, tiempo después del cual se añadió carbonato de metil alilo (1,7 ml). Despues de 1,75 h más de calentamiento a reflujo, la reacción se enfrió y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 0-30% en diclorometano) para dar el producto del título en forma de una espuma sólida blanca (3,93 g); ESMS m/z 1085 [M+NH4]⁺, 1090 [M+Na]⁺, 1126 [M+NH4+acetonitrilo]⁺.

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

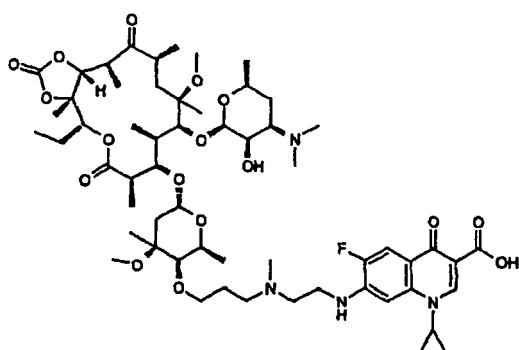
Al Ejemplo 1c (0,256 g, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y agua (1 ml) en una atmósfera de argón se le añadió tetróxido de osmio (al 4% en agua, 0,015 ml). Después de 5 min, se añadió peryodato sódico (0,213 g, 1 mmol). Después de 2,5 h, la mezcla se diluyó con éter dietílico y agua. La fase orgánica se lavó con tiosulfato sódico ac. saturado, se secó y se evaporó a sequedad para dar el aldehído bruto en forma de una espuma sólida blanca (0,255 g). Este material (0,094 g) en metanol (1,5 ml) y dimetilformamida (1,5 ml) se trató con ácido acético (0,15 ml), ácido 7-(2-aminoethylamino)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Yoshida *et al.*, *J. Pharm. Soc. Japan*, 1990, 110, 258) (0,031 g, 0,1 mmol) y cianoborohidruro sódico (0,013 g, 0,2 mmol). Después de 3 h, la reacción se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, amoniaco metanólico 2 M al 0-10% en diclorometano) para dar el producto del título en forma de una espuma sólida blanca (0,066 g); ESMS m/z 1359 [M+H]⁺.

e) *Bistrifluoroacetato de 11,12-carbonato de 4'-O-(2-[(2-(3-carboxi-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-ilamino)-etil]-metilamino)-etil]-6-O-metil-eritromicina A*

El Ejemplo 1d (0,066 g) en etanol (20 ml) y dioxano (10 ml) se hidrogenó a 344,737 kPa (50 psi) sobre hidróxido de paladio (al 20% sobre carbono, 0,080 g) durante 72 h. El catalizador se retiró por filtración, se lavó bien con dioxano y etanol y los filtrados combinados se evaporaron a sequedad. El residuo se recogió en etanol (20 ml) y dioxano (10 ml) y se añadieron formaldehído ac. al 28% (2 ml), tampón acetato 7 M a pH 4,5 (2 ml) e hidróxido de paladio (al 20% sobre carbono, 0,080 g). La mezcla se hidrogenó a 344,737 kPa (50 psi) durante 5 días más, después el catalizador se retiró por filtración, se lavó bien con dioxano y etanol y los filtrados combinados se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, metanol al 5-10% en diclorometano y después amoniaco metanólico 2 M al 10-20% en diclorometano). Las últimas fracciones contenían el producto del título impuro. Las fracciones que eluyeron primero contenían 11,12-carbonato de 3'-*N*-benciloxicarbonil-4"-*O*-(2-[2-(3-carboxi-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-ilamino)-etil]-6-*O*-metil-3'-*N*-desmetil-eritromicina A, (0,01 g) que se disolvió en etanol (10 ml) y dioxano (5 ml) y se hidrogenó a 344,737 kPa (50 psi) sobre paladio (al 10% sobre carbono, 0,1 g). Después de 3 h, se añadieron formaldehído ac. al 28% (1,5 ml) y tampón acetato 0,7 M a pH 4,5 (2,5 ml) y la hidrogenación se continuó durante 24 h. Después de la filtración y la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, amoniaco metanólico 2 M al 2-15% en diclorometano), dando el producto impuro. Las dos extracciones de producto del título impuro se purificaron por HPLC preparativa (eluyendo con acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético al 0,1%) para dar el compuesto del título en forma de una goma (0,004 g); ESMS m/z 1119 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

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



a) *11,12-carbonato de 2'-O,3'-N-bis(benciloxicarbonil)-4"-O-(3-hidroxipropil)-3'-N-desmetil-6-O-metil-eritromicina A*

El Ejemplo 1c (0,97 g, 0,908 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se trató con 9-BBN (0,5 M en tetrahidrofurano, 3,6 ml). Después de 1,5 h, la reacción se enfrió a 0°C y se añadieron hidróxido sódico (2 M, 1,5 ml) y peróxido de hidrógeno (al 27% en agua, 2,1 ml). Después de 5 min, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó durante 15 m y después se diluyó con éter dietílico y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 0-50% en diclorometano) para dar el producto del título en forma de una espuma sólida blanca (0,80 g, 76%); ESMS m/z 1103 [$\text{M}+\text{NH}_4$]⁺, 1108 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺.

b) *Trifluoroacetato de 11,12-carbonato de 2'-O,3'-N-bis(benciloxicarbonil)-4"-O-[3-[2-(3-carboxi-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-ilamino)-etilamino]-propil]-6-O-metil-3'-N-desmetil-eritromicina A*

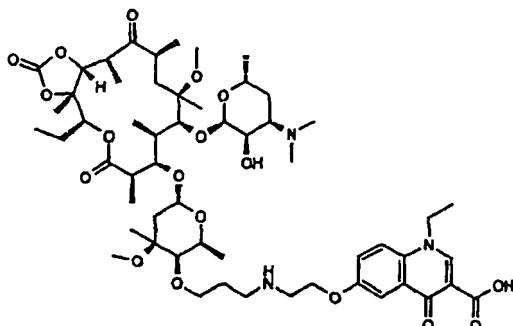
Al Ejemplo 2a (0,411 g, 0,378 mmol) en diclorometano (6 ml) a 0°C en una atmósfera de argón se le añadió peryodinano de Dess-Martin (0,176 g, 0,41 mmol). Después de 1,5 h, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó durante 30 min más, después se diluyó con diclorometano, se lavó con hidrogenocarbonato sódico ac. saturado, se secó (MgSO_4) y se evaporó a sequedad para dar el producto del título en forma de una espuma sólida blanca (0,42 g). Este material (0,169 g) en metanol (2 ml) y dimetilformamida (2 ml) se trató con ácido acético (0,2 ml), ácido 7-(2-aminoetilamino)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (0,048 g, 0,16 mmol) y cianoborohidruro sódico (0,02 g, 0,32 mmol). Después de 1,5 h, la reacción se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por HPLC preparativa (eluyendo con acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético al 0,1%) para dar el producto del título (0,10 g); ESMS m/z 1373 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

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

El Ejemplo 2b (0,1 g) en etanol (20 ml) y dioxano (10 ml) se hidrogenó a 344,737 kPa (50 psi) sobre paladio (al 10% sobre carbono, 0,050 g) durante 7 h. Se añadieron formaldehído ac. al 28% (2,5 ml) y tampón acetato 0,7 M a pH 4,5 (5 ml) y la hidrogenación se continuó durante 24 h. Después de la filtración y la evaporación, al residuo se le añadieron diclorometano (10 ml) y metanol (2 ml) y el material insoluble se retiró por filtración. El material insoluble se pasó por una columna de gel de sílice eluyendo con amoniaco metanólico 2 M al 2-15% en diclorometano. Las fracciones que contenían el material del título se disolvieron en etanol (10 ml), formaldehído ac. al 28% (1 ml) y tampón acetato 0,7 M a pH 4,5 (2 ml) y la mezcla se hidrogenó a 344,737 kPa (50 psi) sobre paladio (al 10% sobre carbono, 0,1 g) durante 30 h. El catalizador se retiró por filtración y el residuo se evaporó a sequedad. Al residuo se le añadieron diclorometano (10 ml) y metanol (2 ml) y el material insoluble se retiró por filtración. El material soluble se pasó por una columna de gel de sílice eluyendo con amoniaco metanólico 2 M al 2-15% en diclorometano para dar el producto del título, en forma de una goma (0,012 g); ¹H RMN (CD_3OD) (*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 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

Ejemplo 3

Bis-Trifluoroacetato de 11,12-carbonato de 4"-O-[3-[2-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-iloxi)-etilamino]-propil]-6-O-metil-eritromicina A



El Ejemplo 2a (2,57 g, 2,37 mmol) en etanol (25 ml) y dioxano (25 ml) se hidrogenó a 344,737 kPa (50 psi) sobre paladio (al 10% sobre carbono, 0,2 g) durante 26 h. El catalizador se retiró por filtración y el material soluble se recogió en etanol (50 ml) se añadieron tampón a pH 4,5 (4 ml) y solución ac. al 37% de formaldehído (4 ml) y la mezcla se hidrogenó a 344,737 kPa (50 psi) sobre paladio (al 10% sobre carbono, 0,5 g). Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró y el catalizador se lavó bien con etanol y dioxano. Los filtrados combinados se purificaron por cromatografía

ES 2 273 255 T3

sobre gel de sílice eluyendo con amoniaco metanólico 2 M al 0-10% en diclorometano para dar el producto del título en forma de una espuma blanca (1,21 g); ESMS m/z 832 [M+H]⁺.

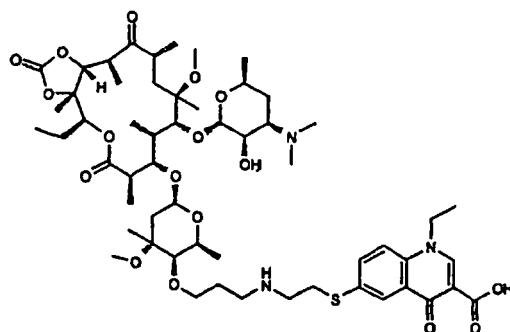
5 b) *Bis-Trifluoroacetato de 11,12-carbonato de 4”-O-{3-[2-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-iloxi)-etilamino]-propil}-6-O-metil-eritromicina A*

10 Al Ejemplo 3a (0,099 g, 0,119 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0°C en una atmósfera de argón se le añadió peryodinano de Dess-Martin (0,176 g, 0,41 mmol). Después de 15 min, la reacción se dejó calentar a 20°C. Después de un tiempo total de reacción de 100 min, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con hidrogenocarbonato sódico ac. saturado, se secó y se evaporó a sequedad para dar el aldehído bruto en forma de una espuma sólida blanca. Este material en DMF (1 ml) y metanol (1 ml) se trató con ácido acético (0,1 ml), el Intermedio 2 (0,038 g, 0,12 mmol), acetato sódico (0,01 g) y cianoborohidruro sódico (0,015 g, 0,24 mmol). Después de 14 h, la reacción se evaporó a sequedad y el residuo se purificó parcialmente por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con amoniaco metanólico 2 M al 5-20% en diclorometano seguido de HPLC preparativa (eluyendo con acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético al 0,1%) para dar el producto del título (0,013 g); ESMS m/z 1090 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 4

20 *Bisformiato de 11,12-carbonato de 4”-O-{3-[2-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il-sulfanil)-etilamino]-propil}-6-O-metil-eritromicina A*

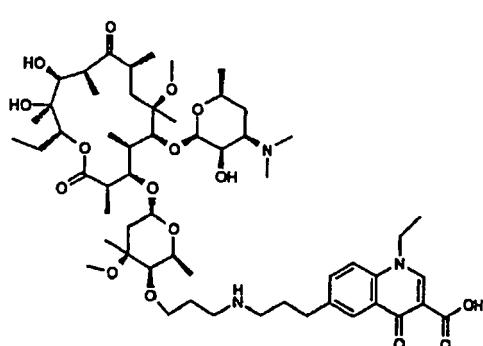


35 Al Ejemplo 3a (0,125 g, 0,119 mmol) en diclorometano (2,5 ml) en una atmósfera de argón se le añadió peryodinano de Dess-Martin (0,095 g, 0,22 mmol). Después de 3,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con hidrogenocarbonato sódico ac. saturado, se secó y se evaporó a sequedad para dar el aldehído bruto en forma de una espuma sólida blanca. Este material se disolvió en dimetilformamida (1,5 ml) y metanol (1,5 ml) y se trató con ácido acético (0,3 ml), el Intermedio 3 (0,081 g, 0,2 mmol) acetato sódico (0,024 g) y cianoborohidruro sódico (0,015 g). Despues de 3 h, la reacción se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por HPLC preparativa (eluyendo con acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0,1%) para dar el producto del título (0,024 g); ¹H RMN δ (CDCl₃) (*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, c), 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 [M+H]⁺.

40

45 Ejemplo 5

50 *Bisformiato de 4”-O-{3-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propilamino]-propil}-6-O-metil-eritromicina A*



65 a) *4”-O-(1-Imidazol-1-il-carbonil)-6-O-metil-eritromicina A*

Se trató en porciones 6-O-metil-eritromicina A (30 g, 40,1 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) con carbonildiimidazol (16 g, 97 mmol) con refrigeración mediante un baño de hielo. Despues de 1 h, el baño de refrigeración se retiró.

Después de 48 h más, se añadieron lentamente tetrahidrofurano (100 ml) y agua (200 ml) para precipitar el compuesto del título, que se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (24,7 g). La extracción de las aguas madre con éter dietílico dio más cantidad de material (8,5 g) que se precipitó en una solución de tetrahidrofurano con agua para dar una porción adicional del compuesto del título (3,92 g, total de 28,64 g); ESMS m/z 842 [M+H]⁺.

5

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

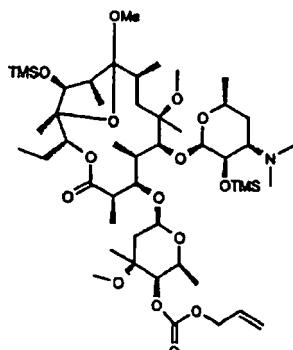
El Ejemplo 5a (28,64 g, 34 mmol) en diclorometano (100 ml) se enfrió a 0°C y se trató con alcohol alílico (13,6 ml) y DBU (5,23 ml). La reacción se agitó a 0°C durante 2,5 h y a 20°C durante 1,75 h. La mezcla de reacción se inactivó con ácido cítrico ac. al 3% (100 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico sat. y salmuera. Después del secado y la evaporación a sequedad, el residuo se trituró con éter de petróleo (p.e. 40-60°C) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (25,08 g); ESMS m/z 832 [M+H]⁺.

10

c) 4"-*O*-(Aliloxicarbonil)-9-dihidro-9-metoxi-2',11-bis-*O*-trimetilsilil-6-*O*-metil-9,12-anhidro-eritromicina A

15

20



25

30

35

El Ejemplo 5b (22,29 g, 25,6 mmol) en piridina (100 ml) se trató con clorotrimetilsilano (26 ml). La reacción se agitó a 20°C durante 6 h y se dejó a 4°C durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y a presión reducida y el residuo se recogió en metanol (100 ml). Después de 80 min a 20°C, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida y el residuo se recogió en acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la capa orgánica se secó y se evaporó a sequedad y a presión reducida. Se añadió tolueno (dos porciones de 500 ml) y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título bruto en forma de una espuma blanca (26,27 g). Este material (5,8 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con amoniaco metanólico 2 M al 0-3% en diclorometano para dar el compuesto del título en forma de una espuma blanca (3,0 g); ESMS m/z 990 [M+H]⁺.

40

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

45

El Ejemplo 5c (3,0 g, 3,03 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se trató con tetraquis trifenilfosfina paladio (0,1 g) a la temperatura de reflujo en una atmósfera de argón. Después de 35 min, se añadieron carbonato de *t*-butil alilo (F. Houlihan *et al.*, *Can. J. Chem.* 1985, 63, 153; 1,2 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,1 g) y el calentamiento a reflujo se continuó durante 1 h más. La reacción se enfrió y se evaporó a sequedad y a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con amoniaco metanólico 2 M al 0-5% en diclorometano para dar el producto del título, 1,07 g, en forma de una espuma blanca; ESMS m/z 946 [M+H]⁺.

50

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

55

El Ejemplo 5d (0,255 g, 0,27 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) en una atmósfera de argón se trató con 9-BBN (0,5 M en tetrahidrofurano, 1,6 ml). Después de 30 min, la reacción se enfrió a 0°C y se añadieron una mezcla enfriada previamente de hidróxido sódico (2 M, 0,5 ml) y peróxido de hidrógeno (al 27% en agua, 0,68 ml). Se agitó a 0°C durante 10 min antes de la adición de éter dietílico frío y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Después del secado y la evaporación a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con amoniaco metanólico 2 M al 0-10% en diclorometano para dar el producto del título en forma de una espuma blanca (0,16 g); ESMS m/z 964 [M+H]⁺.

60

f) Bisformiato de 4"-*O*-(3-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propilamino]-propil)-6-*O*-metil-eritromicina A

65

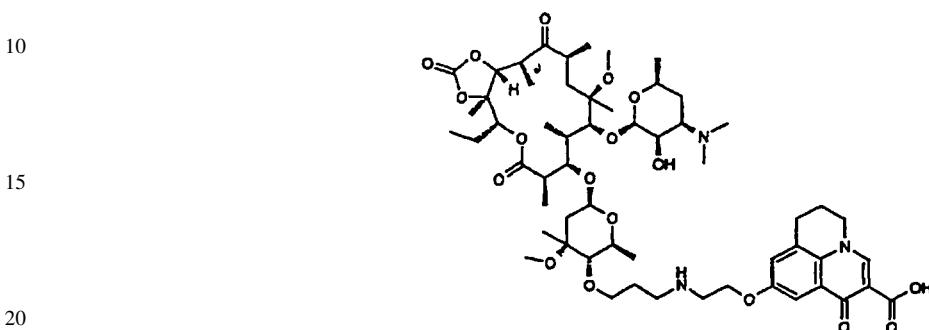
Al Ejemplo 5e (0,16 g, 0,166 mmol) en diclorometano (5 ml) en una atmósfera de argón se le añadió peryodinano de Dess-Martin (0,085 g, 0,2 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con hidrogenocarbonato sódico ac. sat., se secó y se evaporó a sequedad para dar el aldehído bruto en forma de una goma. Este material se disolvió en metanol (2,5 ml) y diclorometano (2,5 ml) y se trató con ácido acético (0,25 ml), acetato sódico (0,028 g), tamices moleculares de 3 Å (0,3 g), el Intermedio 4 (0,0625 g, 0,16 mmol) y cianoborohidruro sódico (0,030 g). Después de 2 h, la reacción se evaporó a sequedad, se añadió tolueno (5 ml) y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa (eluyendo con acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0,1%) y las fracciones se dejaron en

ES 2 273 255 T3

reposo a 20°C durante 1 h, lo que provocó una pérdida de protección. Una purificación adicional por HPLC preparativa (eluyendo con acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0,1%) dio el producto del título (0,034 g); ESMS m/z 1062 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

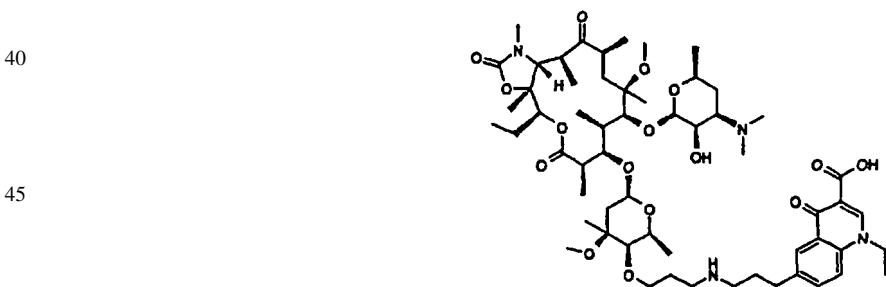
5 *Bisformiato de 11,12-carbonato de 4”-O-{3-[2-(2-carboxi-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-9-iloxi)-etilamino]-propil}-6-O-metil-eritromicina A*



Al Ejemplo 3a (0,25 g, 0,33 mmol) en diclorometano (5 ml) en una atmósfera de argón se le añadió peryodinano de Dess-Martin (0,14 g, 0,33 mmol). Después de 2 h, se añadió más peryodinano de Dess-Martin (0,03 g) y la reacción se agitó durante 1,5 h más. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con hidrogenocarbonato sódico ac. saturado, se secó y se evaporó a sequedad para dar el aldehído bruto en forma de una espuma sólida blanca. Este material (0,042 g, 0,05 mmol) en metanol/DCM (1:1, 2 ml) se añadió a acetato sódico (0,008 g, 0,1 mmol), ácido acético (0,1 ml), el Intermedio 5 (0,02 g, puro al 80%, 0,05 mmol) y tamices moleculares de 3 Å (0,1 g). La mezcla se agitó durante 15 min, después se añadió una solución de cianoborohidruro sódico (0,0063 g, 0,1 mmol) en metanol (0,2 ml) y la agitación se continuó durante 3 h. Después, la reacción se filtró, lavando bien con metanol, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con MeCN/H₂O/HCO₂H al 0,1%) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (0,031 g); ESMS m/z 1102 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

35 *Formiato de 11,12-carbamato de 4”-O-{3-[2-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propilamino]-propil}-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-metilamino-eritromicina A*



50 a) *11,12-Carbamato de 2’-O-acetyl-4”-O-alil-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-metilamino-eritromicina A*

El Intermedio 7 (0,315 g, 0,38 mmol), carbonato de *t*-butil alilo (0,079 g, 0,5 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0,035 g, 0,03 mmol) en THF (10 ml) se calentaron a reflujo durante 4 h. Se añadió más carbonato de *t*-butil alilo (0,079 g, 0,5 mmol) y el calentamiento a reflujo se continuó durante 2 h más. Se añadió más carbonato de *t*-butil alilo (0,04 g, 0,25 mmol) y el calentamiento a reflujo se continuó durante 1,5 h más. Después, la mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40 g). La elución con amoniaco metanólico 2 M al 0-4,5% en diclorometano dio el compuesto del título (0,294 g); ESMS m/z 869 [M+H]⁺.

60 b) *11,12-Carbamato de 4”-O-alil-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-metilamino-eritromicina A*

El Ejemplo 7a (0,27 g, 0,31 mmol) en metanol (10 ml) se calentó a 60°C durante 8,5 h, a 45°C durante 15 h y a 60°C durante 3 h. Después, la mezcla se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,244 g); ESMS m/z 827 [M+H]⁺.

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

El Ejemplo 7b (0,24 g, 0,29 mmol) e hidrogenocarbonato sódico (0,4 g) en cloroformiato de bencilo (2 ml) se calentaron a 60°C durante 3 h. Después de la refrigeración, la mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (50 g). La elución con acetato de etilo al 0-50% en éter de petróleo dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,272 g); ESMS m/z 1098 [M+NH4]⁺.

10 d) 11,12-Carbamato de 2'-O,3'-N-bis(benciloxicarbonil)-3'-N-desmetil-4''-O-(3-hidroxipropil)-6-O-metil-11-de-
soxi-11-(R)-metilamino-eritromicina A

15 El Ejemplo 7c (0,27 g, 0,25 mmol) en THF (8 ml) se trató con 9-borabiciclo[3.3.1]nonano (0,5 M en THF, 1,5 ml, 0,75 mmol). Después de 4 h, se añadió más 9-borabiciclo[3.3.1]nonano (0,5 M en THF, 0,5 ml, 0,25 mmol). Después de 1 h más, se añadió más 9-borabiciclo[3.3.1]nonano (0,5 M en THF, 1 ml, 0,5 mmol). Después de 1 h más, la solución se enfrió en un baño de hielo y después se añadió peróxido de hidrógeno pre-mezclado (ac. al 30%, 1,7 ml, 15 mmol) en hidróxido sódico (2 N, 2,5 ml, 5 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron para dar el producto bruto. Éste se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40 g), eluyendo con acetato de etilo al 30-80% en éter de petróleo, para dar el compuesto del título en 20 forma de un sólido blanco (0,139 g); ESMS m/z 1116 [M+NH₄]⁺.

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

El Ejemplo 7d (0,137 g, 0,125 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y 1,4-dioxano (6 ml) y se hidrogenó sobre paladio al 10% sobre carbono (pasta ac. al 50%, 0,06 g) durante 6,5 h. Después, se añadieron formaldehído (ac. al 37%, 0,3 ml), tampón acetato a pH 4,5 (0,3 ml) y más catalizador (0,05 g) y la mezcla se hidrogenó durante 16 h. Después, la mezcla se filtró, lavando bien con etanol y 1,4-dioxano. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5 g). La elución con amoniaco metanólico 2 M al 0-6% en diclorometano dio el compuesto del título en forma de una espuma blanca (0,083 g); ESMS m/z 845 [M+H]⁺.

f) 11,12-Carbamato de 4''-O-(3-oxopropil)-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-metilamino-eritromicina A

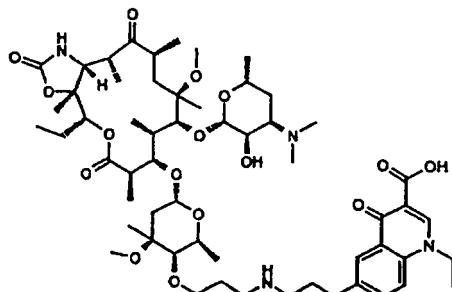
Al Ejemplo 7e (0,082 g, 0,097 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (0,047 g, 0,11 mmol). La reacción se agitó durante 1,75 h y después se añadió más oxidante (0,018 g). Después de 1,5 h más, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con hidrogenocarbonato sódico ac., se secó y se evaporó para dar el compuesto del título bruto en forma de una espuma blanca (0,086 g), que se usó sin purificación; ESMS m/z 843 [M+H]⁺.

g) Formiato de 11,12-carbamato de 4"-O-[3-[2-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propilamino]-propil]-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-metilamino-eritromicina A

45 El Ejemplo 7f (0,082 g, 0,097 mmol) en metanol/DCM (1:1, 4 ml) se añadió a acetato sódico (0,0164 g, 0,2 mmol), ácido acético (0,2 ml), el Intermedio 4 (0,0274 g, 0,1 mmol) y tamices moleculares de 3 Å (0,2 g). La mezcla se agitó durante 20 min, después se añadió una solución de cianoborohidruro sódico (0,0126 g, 0,2 mmol) en metanol (0,3 ml) y la agitación se continuó durante 16 h. Después, la reacción se filtró, lavando bien con metanol y DCM, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con MeCN/H₂O/HCO₂H al 0,1%) para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (0,038 g, 35%); ESMS m/z 1101 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

50 Formiato de 11,12-carbamato de 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1-etyl-4-oxo-1,4-dihidro-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(benciloxicarbonil)-3'-N-desmetil-4"-O-[3-(tert-butildimetilsiloxi)propil]-6-O-metil-eritromicina A*

El Ejemplo 2a (1,85 g, 1,71 mmol) en DMF (10 ml) se trató secuencialmente con imidazol (0,128 g, 1,88 mmol) y cloruro de terc-butildimetilsililo (0,283 g, 1,88 mmol). La mezcla se agitó durante 20 h y después se evaporó. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100 g), eluyendo con acetato de etilo al 12-42% en éter de petróleo, para dar el compuesto del título en forma de una espuma blanca (1,923 g); ESMS *m/z* 1217 [M+NH₄]⁺.

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

El Ejemplo 8a (1,9 g, 1,58 mmol), carbonildiimidazol (1,28 g, 7,2 mmol), imidazol (0,01 g) y DBU (0,08 g, 0,52 mmol) se disolvieron en THF (10 ml), se calentaron a 40°C y se agitaron durante 17 h. Se añadieron porciones adicionales de carbonildiimidazol y DBU y la reacción se calentó a 60°C durante 6 h y después a 50°C durante 16 h. Después, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se burbujeó gas amoníaco durante 8 h. Después, la reacción se almacenó en el frigorífico durante 14 h. Después, se burbujeó argón a través de la mezcla antes de la adición de terc-butóxido potásico (1 M en THF, 1,74 ml, 1,74 mmol). Después de 5 h a temperatura ambiente, se añadió más terc-butóxido potásico (1 M en THF, 1 ml, 1 mmol). Después de 2 h más, se añadió más terc-butóxido potásico (1 M en THF, 0,5 ml, 0,5 mmol). Después, la mezcla se agitó durante 64 h. Después, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100 g), eluyendo con acetato de etilo al 20-52% en éter de petróleo, para dar el compuesto del título en forma de una espuma blanca (1,3 g); ESMS *m/z* 1216 [M+NH₄]⁺.

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

El Ejemplo 8b (1,4 g, 1,17 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y 1,4-dioxano (15 ml) y se hidrogenó sobre paladio al 10% sobre carbono (pasta ac. al 50%, 0,4 g) durante 6 h. Después, se añadieron formaldehído (ac. al 37%, 4 ml), tampón acetato a pH 4,5 (4 ml) y más catalizador (0,2 g) y la mezcla se hidrogenó durante 24 h. Después, la mezcla se filtró, lavando bien con metanol y 1,4-dioxano. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100 g). La elución con amoniaco metanólico 2 M al 0-7% en diclorometano dio el compuesto del título en forma de una espuma blanca (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)-aminoeritromicina A*

El Ejemplo 8c (0,17 g, 0,18 mmol) en THF (4 ml) y ácido acético (0,023 ml, 0,4 mmol) se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 0,4 ml, 0,4 mmol). La mezcla se agitó a 35°C durante 72 h, después se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40 g). La elución con amoniaco metanólico 2 M al 0-11% en diclorometano dio el compuesto del título en forma de una espuma blanca (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*

Al Ejemplo 8d (0,085 g, 0,1 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (0,051 g, 0,12 mmol) en DCM (1 ml). Se agitó durante 1,3 h, después se diluyó con DCM, se lavó con hidrogenocarbonato sódico ac., se secó y se evaporó para dar el compuesto del título bruto en forma de una espuma blanca (0,097 g), que se usó sin purificación; ESMS *m/z* 829 [M+H]⁺.

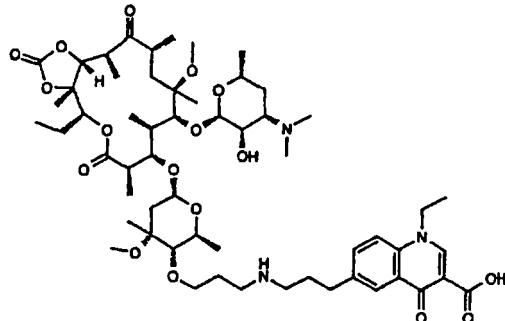
f) *Formiato de 11,12-carbamato de 4"-O-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propilamino]-propil]-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A*

El Ejemplo 8e (0,082 g, 0,1 mmol) en metanol/DCM (1:1, 4 ml) se añadió a acetato sódico (0,025 g, 0,3 mmol), ácido acético (0,2 ml), el Intermedio 4 (0,043 g, 0,11 mmol) y tamices moleculares 3 A (0,2 g). La mezcla se agitó durante 30 min, después se añadió una solución de cianoborohidruro sódico (0,0126 g, 0,2 mmol) en metanol (0,3 ml) y la agitación se continuó durante 2,5 h. Después, la reacción se filtró, lavando bien con metanol y DCM, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con MeCN/H₂O/HCO₂H al 0,1%) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (0,054 g, 46%); ESMS *m/z* 1087 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

Formiato de 11,12-carbonato de 4"-*Q*-{3-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)propilamino]-propil}-6-*Q*-metil-eritromicina A

5



10

15

20

Ejemplo 10

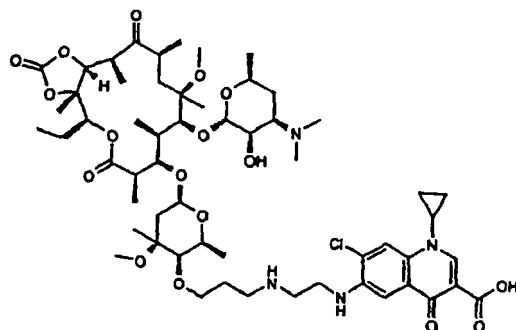
Formiato de 11,12-carbonato de 4"-*Q*-{3-[2-(3-carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-ilamino)etilamino]-propil}-6-*Q*-metil-eritromicina A

25

30

35

40



Ejemplo 11

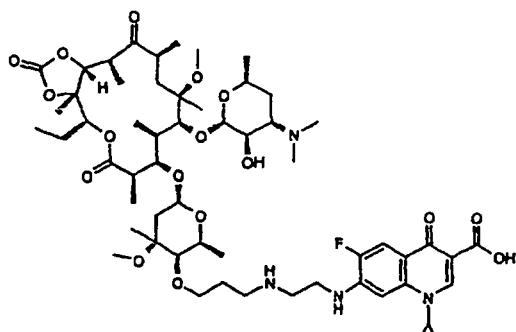
Formiato de 11,12-carbonato de 4"-*Q*-{3-[2-(3-carboxi-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-7-ilamino)etilamino]-propil}-6-*Q*-metil-eritromicina A

45

50

55

60

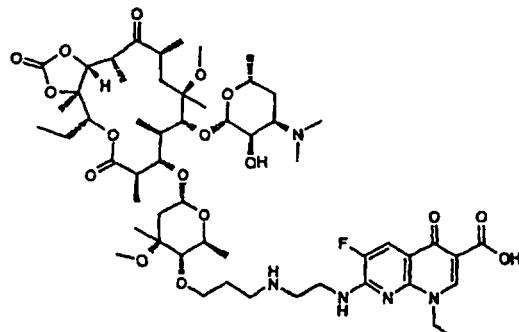


65

Ejemplo 12

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

5



10

15

20

A 11,12-carbonato de 4"-O-(3-hidroxipropil)-6-O-metileritromicina A (0,883 g, 1,06 mmol) en diclorometano (20 ml) en una atmósfera de argón se le añadió peryodinano de Dess-Martin (0,495 g, 1,17 mmol). Después de 3 h, se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,1 g, 0,24 mmol) y después de 1,5 h, se añadió más peryodinano de Dess-Martin (0,11 g, 0,26 mmol).

La mezcla se agitó durante 35 min más y después se diluyó con diclorometano, se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar el aldehído bruto en forma de una espuma sólida blanca. Este material se disolvió en metanol (20 ml) y diclorometano (20 ml) y después se dividió en cuatro porciones iguales que se usaron en el procedimiento general para aminación reductora.

Procedimiento General para Aminación Reductora

A la solución de aldehído en metanol (5 ml) y diclorometano (5 ml) se le añadieron acetato sódico (0,044 g, 0,54 mmol), ácido acético (0,5 ml), tamices moleculares de 3 A (0,5 g) y la amina (0,26 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min, después se añadió una solución de cianoborohidruro sódico (0,033 g, 0,5 mmol) en metanol (0,5 ml) y la agitación se continuó durante 20 h. Después, la reacción se filtró a través de Celite, se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con MeCN/H₂O/HCO₂H al 0,1%) y después se purificó adicionalmente por cromatografía (gel de sílice, amoniaco metanólico 2 M al 0-20% en diclorometano) para dar el compuesto del título.

Intermedio de amina	Ejemplo nº	Masa del producto (g)	ESMS m/z [M+H] ⁺
4	9	0,096	1088
1	10	0,111	1135
Ácido 7-(2-aminoetilamino)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico	11	0,103	1119
6	12	0,085	1108

60

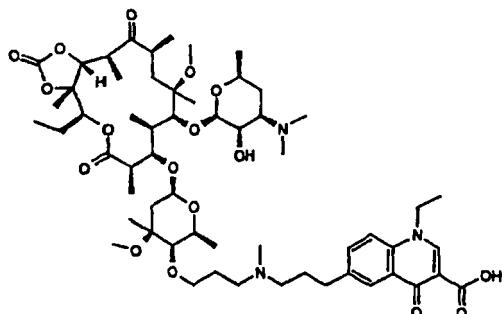
65

Ejemplo 13

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

5

10



15

Ejemplo 14

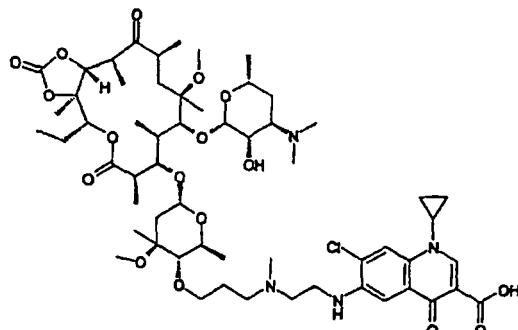
20

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

25

30

35



Ejemplo 15

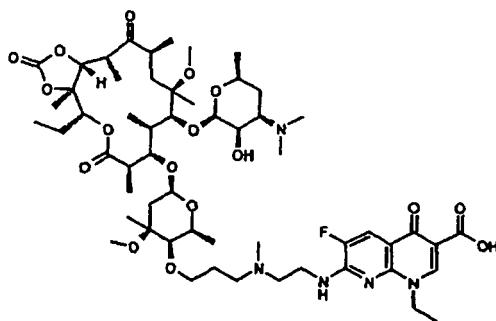
40

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

45

50

55

*Procedimiento General para N-Metilación*

A una solución del material de partida de amina (0,072 mmol) que se muestra a continuación en la tabla en cloroformo (2 ml) se le añadieron ácido fórmico (0,005 ml, 0,144 mmol) y formaldehído (al 37% en peso en agua) (0,011 ml, 0,144 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 3 h y después se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía (gel de sílice, amoniaco metanólico 2 M al 0-20% en diclorometano) o por HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con MeCN/H₂O/HCO₂H al 0,1%) para dar el compuesto del título.

65

Material de partida	Ejemplo nº	ESMS m/z [M+H] ⁺
Ejemplo 9:	13	1102
Ejemplo 10:	14	1149
Ejemplo 12:	15	1122

5

10

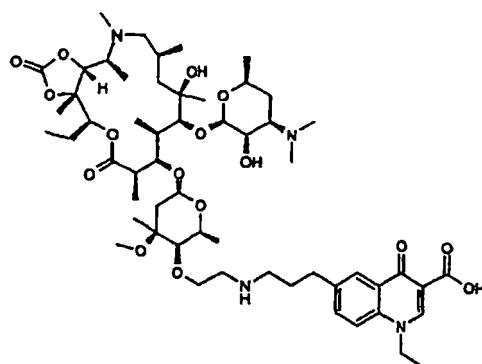
Ejemplo 16

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

15

20

25



30

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

A una suspensión de 11,12-carbonato de azitromicina (B.A. Jones *et al.*, *Tet. Lett.*, 1993, 34, 4913; 100 g, 0,13 mol) e hidrogenocarbonato sódico (44 g, 0,52 mol) en diclorometano (400 ml) se le añadió gota a gota acético anhídrido (20,4 ml, 0,2 mol). Después de agitar durante una noche, la mezcla se diluyó con agua (400 ml) y la capa orgánica se separó, se secó y se evaporó para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco; ESMS m/z 818 (MH^+).

45

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

A una solución del Ejemplo 16a (0,408 g, 0,5 mmol) en THF seco (4 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,057 mg, 0,05 mmol) se le añadió carbonato de alil *t*-butilo (0,300 g, 1,89 mmol). Después de calentar a reflujo en una atmósfera de argón durante 8 h, la mezcla se enfrió y el disolvente se evaporó. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano que contenía una concentración creciente de metanol (0-1%) dio el compuesto del título en forma de una goma amarilla pálida; ESMS m/z 857 (MH^+).

50

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

A una solución enfriada del Ejemplo 16b (0,20 g, 0,23 mmol) en THF (1 ml) y agua (1 ml) se le añadió tetraóxido de osmio (15 μ l de una solución al 4% en agua). Después de 5 min, se añadió en una porción peryodato sódico sólido (0,21 g, 1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió hidrógenosulfato sódico (0,19 g, 1 mmol) y el material orgánico se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de una goma parda; ESMS m/z 877 (MNH_4^+).

55

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

Una solución del Ejemplo 16c (0,054 g, 0,063 mmol), el Intermedio 4 (0,05 g, 0,127 mmol) y acetato sódico (0,011 g, 0,127 mmol) en ácido acético al 1%/metanol (2 ml) se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. Se añadió cianoborohidruro sódico (0,016 mg, 0,25 mmol). Después de 16 h, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía líquida de fase inversa para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco; ESMS m/z 1076 (MH^+).

65

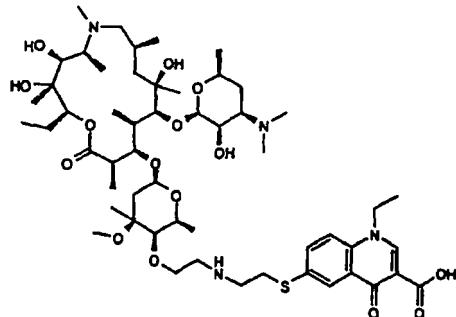
Ejemplo 17

Tris-Trifluoroacetato de 4"-*O*-(2-[2-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilsulfanil)etilamino]etil)azitromicina

5

10

15



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

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 16d, el Ejemplo 16c (0,055 g, 0,063 mmol) y el Intermedio 3 (0,030 g, 0,95 mmol) se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco; ESMS *m/z* 1136 (MH⁺).

25

b) Tris-Trifluoroacetato de 4"-*O*-(2-[2-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilsulfanil)etilamino]etil)azitromicina

Una solución del Ejemplo 17a en metanol (2 ml) que contenía hidrogenocarbonato sódico (0,010 g, 0,12 mmol) se agitó a 50°C. Después de 4 h, la mezcla se enfrió, se filtró y el disolvente se evaporó para producir el producto bruto. La purificación por cromatografía líquida de fase inversa dio el compuesto del título en forma de una goma incolora; ESMS *m/z* 1094 (MH⁺).

30

Ejemplo 18

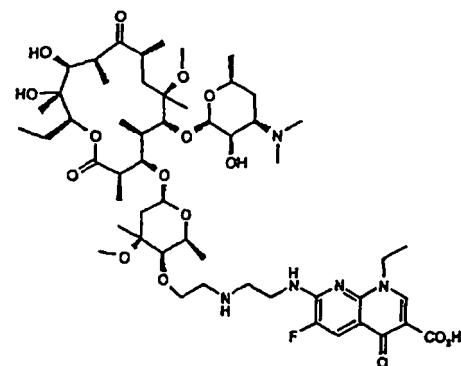
35

Monoformiato de 4"-*O*-(2-[2-(3-carboxi-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-7-ilamino)etil]-amino)-etil)-6-*O*-metil-eritromicina A

40

45

50



a) 9-Dihidro-9-metoxi-4"-O-2-oxoetil-2',11-bis-O-trimetilsilil-6-O-metil-9,12-anhidro-eritromicina A

55

Al Ejemplo 5d (0,6 g, 0,64 mmol) en THF (2,5 ml) y agua (2,5 ml) en una atmósfera de argón se le añadió tetróxido de osmio (solución al 4% en agua, 0,04 ml). Después de 5 min, se añadió peryodato sódico (0,535 g, 2,5 mmol). Después de agitar durante 4,5 h, la reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con tiosulfato sódico ac. sat. (5 ml) y salmuera (5 ml). Después de secar con sulfato de magnesio, la solución se evaporó para dar el material del título en forma de una espuma blanca, (0,62 g); ESMS *m/z* 966 [M+H₂O+H]⁺.

60

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

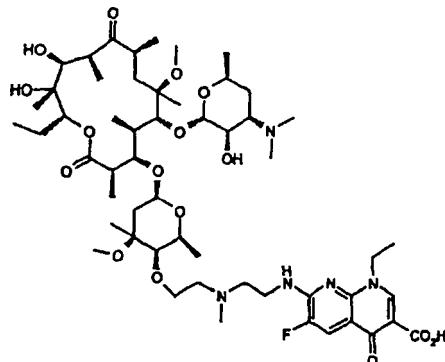
65

Al Ejemplo 18a (0,1 g, 0,1 mmol) en metanol/DCM (1:1, 3 ml) se le añadieron acetato sódico (0,025 g, 0,3 mmol), ácido acético (0,15 ml), el Intermedio 6 (0,041 g, 0,01 mmol) y tamices moleculares de 3 A (0,2 g). La mezcla se agitó durante 45 min, después se añadió una solución de cianoborohidruro sódico (0,0128 g, 0,2 mmol) en metanol

(0,8 ml) y la agitación se continuó durante 3 h. Después, la reacción se filtró, lavando bien con metanol y los filtrados combinados se evaporaron. El residuo se disolvió en acetonitrilo (20 ml) y se añadió ácido fórmico ac. al 1% (15 ml) durante 10 min a 20°C antes de la evaporación a sequedad. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con MeCN/H₂O/HCO₂H al 0,1%) para dar el compuesto del título en forma de una espuma 5 amarilla (0,037 g); ESMS m/z 1068 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

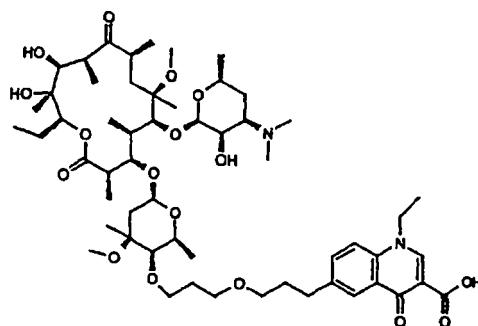
10 *4"-O-{2-[2-(3-Carboxi-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-7-ilamino)etil]-metilamino}-etil}-6-O-metil-eritromicina A*



25 A una solución del Ejemplo 18 (0,033 g) en cloroformo (1 ml) se le añadieron ácido fórmico (0,005 ml, 0,144 mmol) y formaldehído (al 37% en peso en agua) (0,005 ml, 0,144 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 3 h, momento en el que se añadieron más porciones de 0,005 ml de los reactivos. Después de 1,5 h más de calentamiento, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con MeCN/H₂O/HCO₂H al 0,1%) para dar el compuesto del título, (0,016 g). ESMS m/z 1082 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

35 *Monoformiato de 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-propil}-6-O-metil-eritromicina A*



50 a) *Éster etílico del ácido 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-prop-1-enil}-6-O-metil-eritromicina A*

55 Al Ejemplo 5e (0,12 g, 0,125 mmol) y al Intermedio 8 (0,1 g) en THF (2 ml) en una atmósfera de argón se les añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,007 g). La reacción se calentó a refljo durante 15 min, después de lo cual se añadieron más Intermedio 8 (0,1 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,007 g). Después de 40 min más de calentamiento a refljo, se añadieron más Intermedio 8 (0,075 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,007 g). La reacción se calentó a refljo durante 35 min más, se enfrió y se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en acetonitrilo/ácido fórmico ac. 0,2 M (50 ml, 50:50) y se dejó a 20°C durante 20 h. Después de la evaporación a sequedad, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con amoniaco metanólico 2 M al 0-10% en diclorometano para producir el compuesto del título en forma de una goma (0,175 g); ESMS m/z 1089 [M+H]⁺.

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

65 El Ejemplo 20a (0,175 g) en etanol se hidrogenó a 20°C y a 1 atm sobre Pd al 10%/C (0,05 g) durante 3 h. La reacción se filtró y el filtrado se evaporó para dar el producto del título (0,175 g) en forma de una goma, ESMS m/z 1091 [M+H]⁺.

c) 4"-*O*-(3-[3-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-6-*O*-metil-eritromicina A

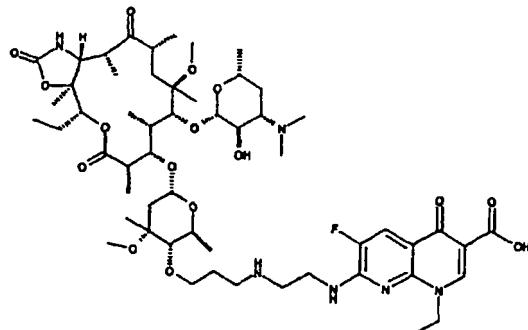
El Ejemplo 20b (0,175 g), en 1,4-dioxano (5 ml) en una atmósfera de argón se trató con agua (1 ml) que contenía hidróxido de litio (0,012 g). Después de agitar durante 75 min, la mezcla de reacción se evaporó hasta un volumen 5 bajo, el residuo se recogió en agua y se añadió CO₂ sólido. Después de la evaporación a sequedad, el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con MeCN/H₂O/HCO₂H al 0,1%) para dar el compuesto del título, (0,036 g) ESMS *m/z* 1063 [M+H]⁺.

Ejemplo 21

10

Formiato de 11,12-carbamato de 4"-*O*-(3-[2-(3-carboxi-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-7-ilamino)-etilamino]-propil)-6-*O*-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A

15



20

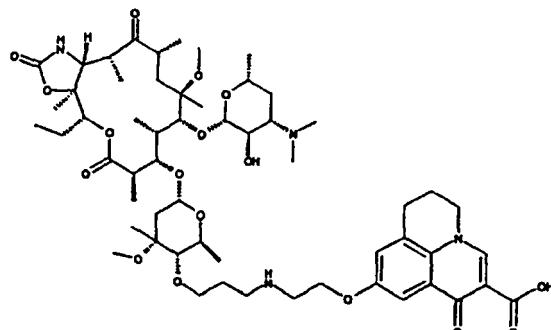
25

Ejemplo 22

30

Formiato de 11,12-carbamato de 4"-*O*-(3-[2-(2-carboxi-1-oxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-ij]quinolin-9-iloxi)-etilamino]-propil)-6-*O*-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A

35



40

45

Ejemplo 23

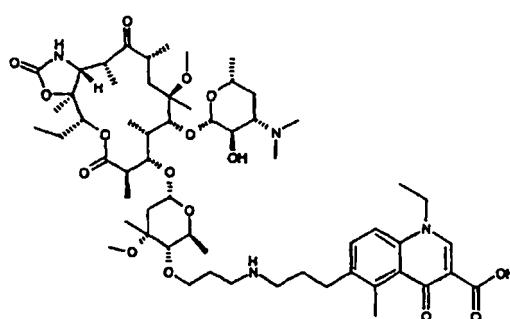
50

Formiato de 11,12-carbamato de 4"-*O*-(3-[3-(3-carboxi-1-etil-5-metil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propilamino]-propil)-6-*O*-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A

55

60

65

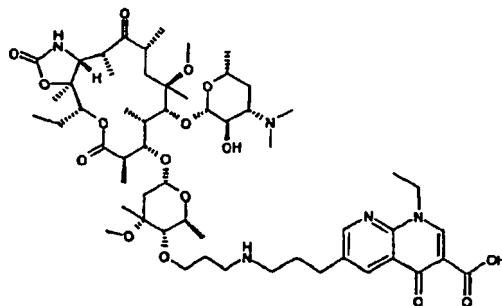


ES 2 273 255 T3

Ejemplo 24

Formiato de 11,12-carbamato de 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1-etyl-4-oxo-1,4-dihidro-6-[1,8]naftiridinil)-propilamino]-propil}-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A

5

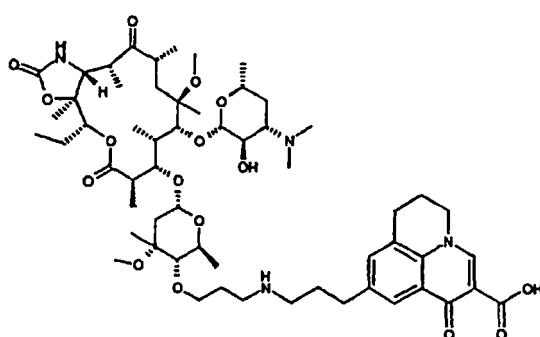


10

Ejemplo 25

Formiato de 11,12-carbamato de 4"-O-{3-[3-(2-carboxi-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-9-il)-propilamino]-propil}-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A

25

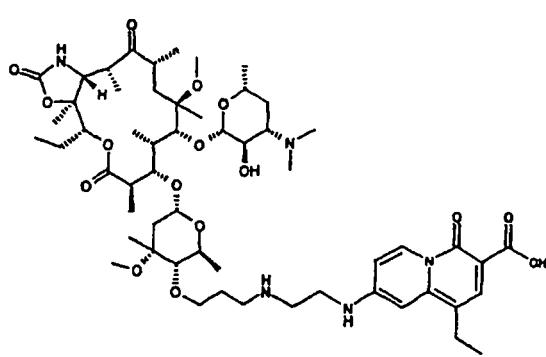


30

Ejemplo 26

Formiato de 11,12-carbamato de 4"-O-{3-[2-(3-carboxi-1-etyl-4-oxo-4-H-quinolizin-7-ilamino)-ethylamino]-propil}-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A

45



50

55

60

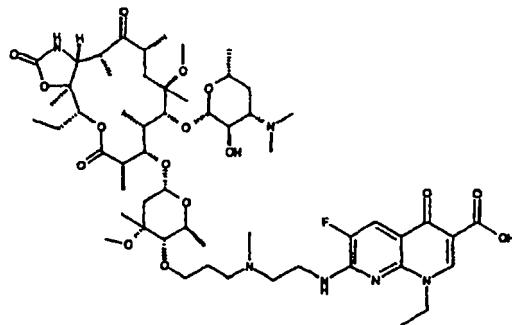
Usando el método del Ejemplo 8f, los aminoácidos que se muestran en la siguiente tabla se convirtieron en los compuestos del título. La purificación se realizó por cromatografía (gel de sílice, amoniaco metanólico 2 M al 0-20% en diclorometano) y/o por HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con MeCN/H₂O/HCO₂H al 0,1%) según fuera apropiado.

Producto intermedio	Ejemplo nº	ESMS m/z $[M+H]^+$
6	21	1107
5	22	1101
9	23	1101
11	24	1088
12	25	1099
3	Intermedio 13	1105
10	26	1088

20 Ejemplo 27

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

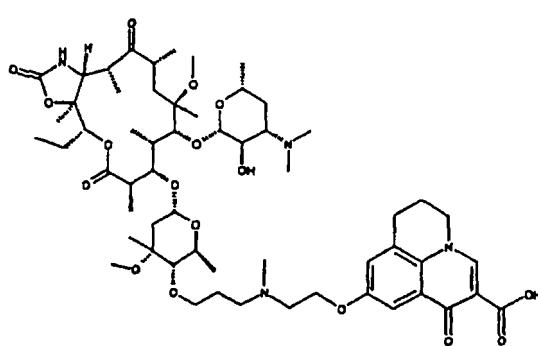
25



40 Ejemplo 28

Formiato de 11,12-carbamato de 4"-*O*-{3-[2-(2-carboxi-1-oxo-6,7-dihidro-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

45



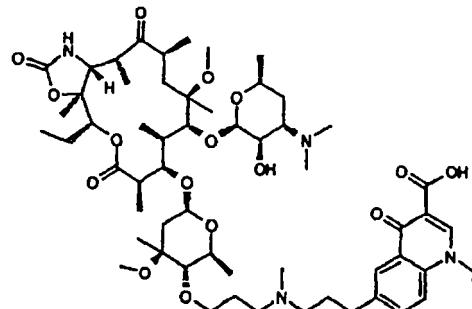
60

65

Ejemplo 29

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

5



10

15

20

Ejemplo 30

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

25

30

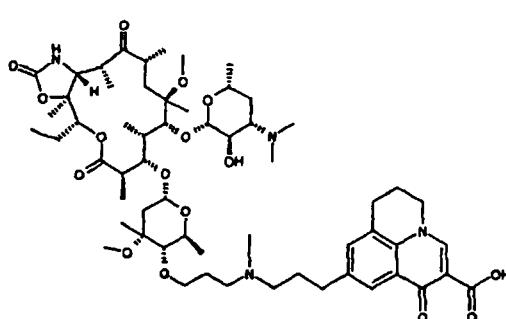
35

40

Ejemplo 31

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

45



50

55

60

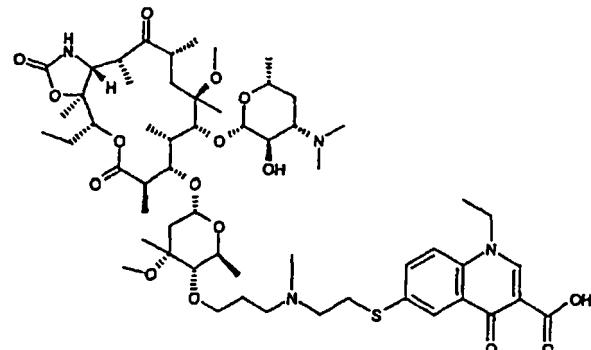
65

Ejemplo 32

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

5

10



15

20

A una solución del material de partida que se muestra en la siguiente tabla en cloroformo (30 ml/mmol) se le añadieron ácido fórmico (4 equivalentes) y formaldehído (al 37% en peso en agua) (2 equivalentes). La mezcla se calentó a 60°C durante 3 h y después se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía (gel de sílice, amoniaco metanólico 2 M al 0-20% en diclorometano) y/o por HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con MeCN/H₂O/HCO₂H 0,1%) para dar el compuesto del título.

25

30

Material de partida	Ejemplo nº	ESMS m/z [M+H] ⁺
Ejemplo 21	27	1121
Ejemplo 22:	28	1115
Ejemplo 8:	29	1101
Ejemplo 24:	30	1102
Ejemplo 25:	31	1113
Intermedio 13	32	1119

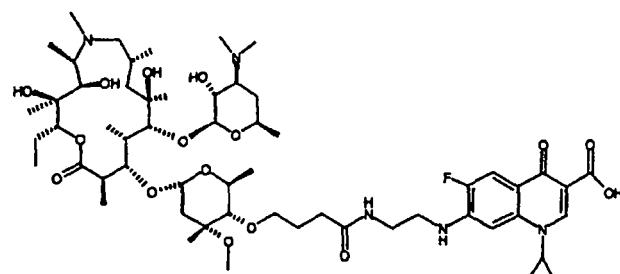
40

Ejemplo 33

4"-O-{3-[{2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-7-ilamino)-etilcarbamoil]-propil}-azitromicina

45

50



55

60

65

Se añadió gota a gota DIPEA (201,4 μ l, 1,4 mol. equiv.) mediante una jeringa a 0°C a una solución del Intermedio 16c (181,7 mg, 0,22 mmol) y HBTU (81,7 mg, 0,22 mmol) en DMF seca (2,6 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos antes de que se añadiera ácido 7-(2-amino-etilamino)-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (48,7 mg, 0,16 mmol) durante un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml) y salmuera (30 ml). El secado con Na₂SO₄ y la evaporación produjeron 127,5 mg (71%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. MS (m/z) 1122 (MH⁺).

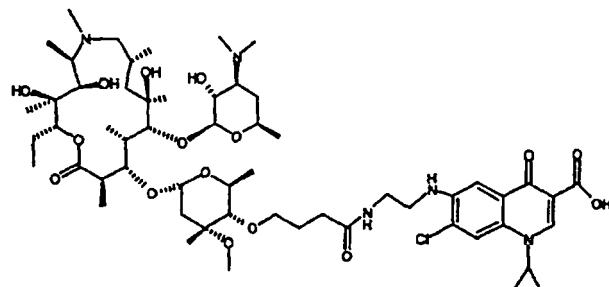
Ejemplo 34

4"-*O*-(2-[3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-ilamino)-etilcarbamoil]-propil}-azitromicina

5

10

15



Partiendo del Intermedio 16c (834 mg, 1,0 mmol) y del Intermedio 1 (234,9 mg, 0,73 mmol) y usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 33, se obtuvo el compuesto del título (620,5 mg). MS (m/z) 1138 (MH⁺).

20

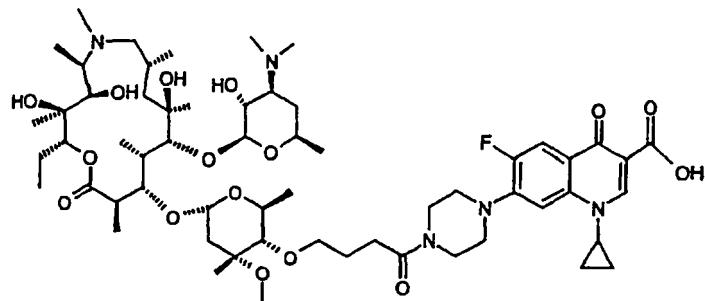
Ejemplo 35

4"-*O*-(4-[4-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-7-il)-piperazin-1-il]-4-oxo-butil}-azitromicina

25

30

35



Partiendo del Intermedio 16c (667,2 mg, 0,8 mmol) y ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-piperazin-1-il-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (192,7 mg, 0,58 mmol) y usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 33, se obtuvo el compuesto del título (460,3 mg). MS (m/z) 1148 (MH⁺).

40

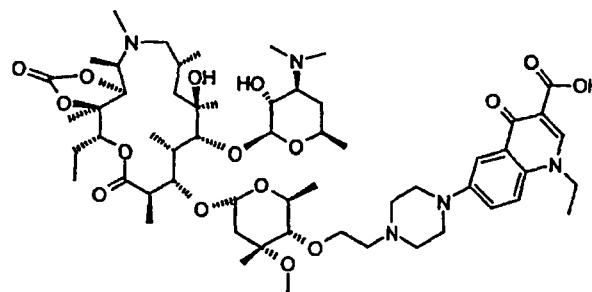
Ejemplo 36

Carbonato 11,12-cíclico de 4"-*O*-(2-[4-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-piperazin-1-il]-etil}-azitromicina

45

50

55



El Intermedio 15 (114,4 mg, 0,14 mmol) se disolvió en 0,9 ml de metanol. Se añadieron tres equivalentes del Intermedio 17c (126,6 mg, 0,42 mmol) en forma de una solución 1 M en metanol (0,42 ml), seguido de 0,43 ml de una solución 1 M de ácido acético en metanol. El valor del pH se comprobó y se ajustó a aproximadamente 6 con ácido acético, cuando fue necesario. Se añadió NaCNBH₃ en forma de una solución 0,3 M recién preparada en metanol (0,19 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió con unas gotas de agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 1-5%/trietilamina al 0,5-1%/diclorometano) para dar 100,3 mg (75%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. MS (m/z) 1102 (MH⁺).

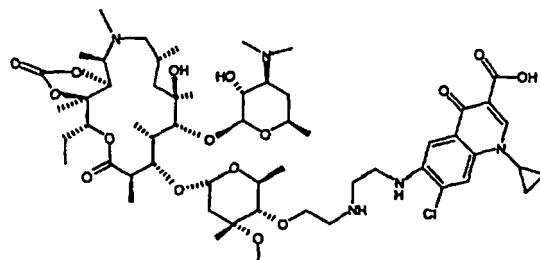
Ejemplo 37

Carbonato 11,12-cíclico de 4"-*O*-(2-[2-(3-carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-ilamino)-etilamino]-etil)-azitromicina

5

10

15



Este método se adaptó del trabajo de Debono *et al.* (J. Antibiot. **1989**, 42, 1253-1267). Una solución del Intermedio 15 (955,9 mg, 1,17 mmol), el Intermedio 1 (563,1 mg, 1,75 mmol) y 22,5 ml de EtOAc se calentó a 70°C con agitación. A la solución se le añadió gota a gota ácido fórmico (58,9 mg, 1,28 mmol) y la temperatura se redujo a 65°C. La agitación y el calentamiento se mantuvieron durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se lavó dos veces con porciones de 25 ml de NaHCO₃ acuoso saturado y después una vez con 20 ml de NaCl acuoso saturado. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhídrico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para formar el producto bruto en forma de una espuma amarilla. Este material se recogió en 100 ml de Et₂O caliente; los materiales insolubles se filtraron y se guardaron. El filtrado se trató con 30 ml de hexano caliente y el material insoluble resultante se filtró de nuevo y se guardó. El filtrado se concentró a aproximadamente 7,5 ml mediante extracción por ebullición del exceso de disolvente. La solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se enfrió a 5°C durante varias horas. Se formó un precipitado incoloro (630,6 mg). El filtrado se combinó con los materiales insolubles que se habían guardado y después la mezcla se cromatógrafió sobre gel de sílice. La elución con 9:1 de CH₂Cl₂-MeOH que contenía NH₄OH al 1% produjo una cantidad adicional del producto del título (420,3 mg, rendimiento global de 80%). MS (m/z) 1122 (MH⁺).

Ejemplo 38

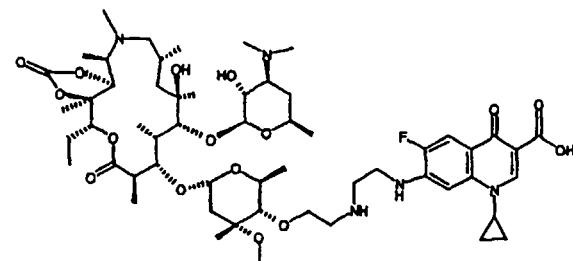
35

Carbonato 11,12-cíclico de 4"-*O*-(2-[2-(3-carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-7-ilamino)-etilamino]-etil)-azitromicina

40

45

50



60

65

A una solución agitada magnéticamente del Intermedio 15 (2,17 g, 2,65 mmol) en 8 ml de metanol se le añadió ácido 7-(2-amino-etilamino)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (1,62 g, 5,3 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la solución se trató con 0,15 ml (2,65 mmol) de HOAc y se enfrió a 0°C. Después, en 2 ml de MeOH, se añadieron 563,4 mg (2,66 mmol) de NaBH(OAc)₃ durante un periodo de 10 min. La agitación y la refrigeración se continuaron durante 10 min. La mezcla de reacción se trató y el producto bruto se cromatógrafió sobre gel de sílice para formar 1,99 g (68%) del producto del título. MS (m/z) 1108 (MH⁺).

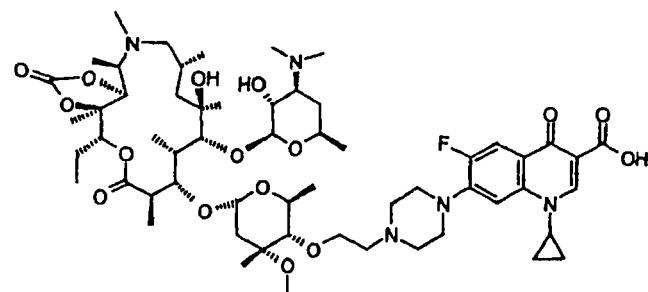
Ejemplo 39

Carbonato 11,12-cíclico de 4"-*O*-(2-[4-(3-carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-7-il)-piperazin-1-il]-etil)-azitromicina

5

10

15



Partiendo del Intermedio 14 (817 mg, 1,0 mmol) y ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-piperazin-1-il-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (994,1 mg, 3,0 mmol) y usando un procedimiento similar al descrito en Ejemplo 36, se obtuvo el compuesto del título (702,1 mg). MS (m/z) 1132 (MH⁺).

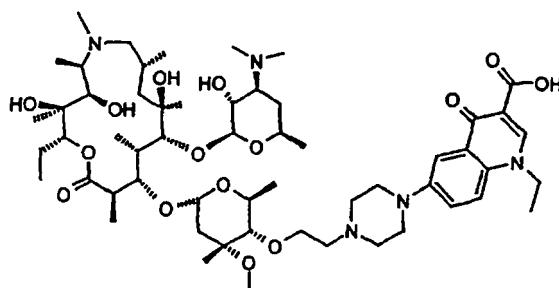
Ejemplo 40

4"-*O*-(2-[4-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-piperazin-1-il]-etil)-azitromicina

25

30

35



A una solución del Ejemplo 36 (1,101 g, 1,0 mmol) en una mezcla de THF-agua (1:1, 10,0 ml) se le añadió LiOH (192 mg, 4,6 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido se destiló azeotrópicamente con tolueno (5 x 5 ml) y finalmente se secó al vacío. La sal del ácido se disolvió en agua y la solución resultante se hizo ácida mediante la adición gota a gota de HCl acuoso (2 M). El precipitado se retiró por filtración para dar 688,9 mg (64%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. MS (m/z) 1076 (MH⁺).

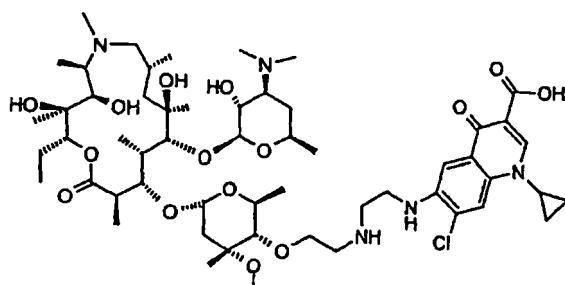
Ejemplo 41

4"-*O*-(2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-ilamino)-etilamino]-etil)-azitromicina

50

55

60



Partiendo del Ejemplo 37 (504,9 mg, 0,45 mmol), de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 40, se obtuvo el compuesto del título (399,8 mg). MS (m/z) 1096 (MH⁺).

65

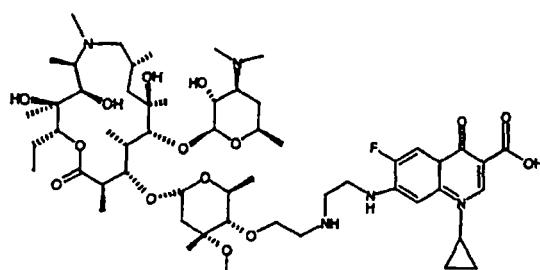
Ejemplo 42

4"-O-{2-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-7-ilamino)-etilamino]-etil}-azitromicina

5

10

15

20 **Datos biológicos**

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

25

Además, se determinaron las MIC ($\mu\text{g/ml}$) de los compuestos de ensayo contra diversos organismos incluyendo:

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

35 Los Ejemplos 1, 2, 5-7, 13, 15, 18-23, 25 y 27-32 tienen una MIC $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ contra *S. aureus* Smith ATCC 13709, *S. pneumoniae* SP030, *S. pyogenes* 3565 y *E. faecalis* ATCC 29212.

40 Los Ejemplos 1, 2, 4, 6, 13-16, 18-21, 23 y 27-32 tienen una MIC $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ contra *H. influenzae* ATCC 49247 y *M. catarrhalis* ATCC 23246.

45 Los Ejemplos 1-4, 6, 7, 9-15 y 18-32 tienen una MIC $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ contra cepas resistentes a eritromicina de *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*.

50

55

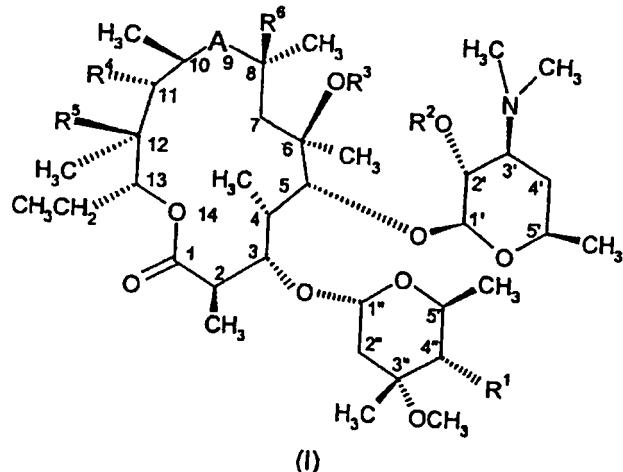
60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

5



10

15

20

25 donde:

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

30

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

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

35

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

40

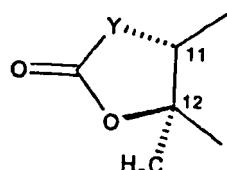
R^4 es hidroxi, alquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} o $-\text{O}(\text{CH}_2)_e\text{NR}^7\text{R}^{12}$,

45

R^5 es hidroxi, o

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

50



55

donde:

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

55

R^6 es hidrógeno o flúor;

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

60

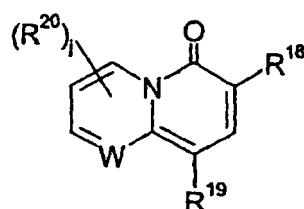
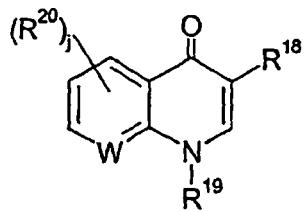
cada uno de R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-\text{C}(\text{=NR}^{10})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, o

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

65

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

R¹¹ es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

60 R²⁹ es hidrógeno,

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

-(CH₂)_wcicloalquilo C₃₋₇,

-(CH₂)_wheterociclico,

-(CH₂)_wheteroarilo,

5 -(CH₂)_warilo,

C₃₋₆alquenilo, o

10 alquinilo C₃₋₆;

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

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

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

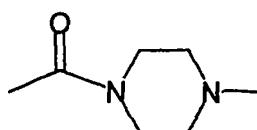
20 R³² y R³³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

X es -U(CH₂)_vB-, -U(CH₂)_v- o un grupo seleccionado entre:

25



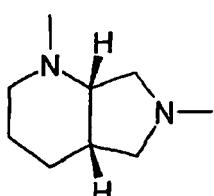
30



35

y

40



45

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

50

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

d es un número entero de 2 a 6;

55

e es un número entero de 2 a 4;

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

i es un número entero de 1 a 6;

60

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

t es 2 ó 3;

65

v es un número entero de 1 a 8;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

ES 2 273 255 T3

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es -C(O)- o -N(R⁷)-CH₂-.

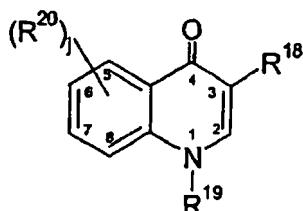
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 2, en el que X es -U(CH₂)_vB- o -U(CH₂)_v.

5 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que d es 2 ó 3,

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

10

15

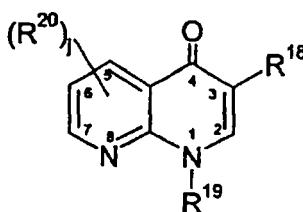


20

o

25

30

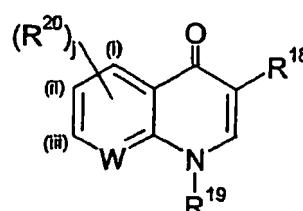


35 donde el grupo heterocíclico se une en la posición 6 ó 7 y j, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ son como se han definido en la reivindicación 1;

un grupo heterocíclico de la siguiente fórmula:

40

45

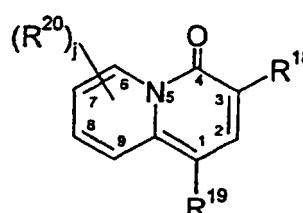


50 en la que el grupo heterocíclico se une en la posición (ii) o (iii), W es -C(R³¹)- y R³¹ y R¹⁹ se unen para formar el radical bivalente -(CH₂)₁- como se ha definido en la reivindicación 1, y j, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ son como se han definido en la reivindicación 1; o

un grupo heterocíclico de la siguiente fórmula:

55

60



65 en la que el grupo heterocíclico se une en la posición 7 ó 8 y j, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ son como se han definido en la reivindicación 1.

65

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 como se ha definido en uno cualquiera de los Ejemplos 1 a 42, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto seleccionado entre:

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

5 11,12-carbonato de 4"-O-(3-[(2-(3-carboxi-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-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-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-*ij*]quinolina-9-iloxi)-etilamino]-
10 propil}-6-*O*-metil-eritromicina A;

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

20 11,12-carbonato de 4"-O-{3-[{3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propil]-metilamino]-propil}-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina Δ ;

25 11,12-carbonato de 4"-O-{3-[2-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilsulfanil)-etil]-metilamino]-pro-
pil}-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A;

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

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

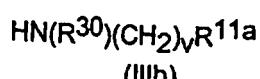
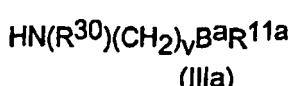
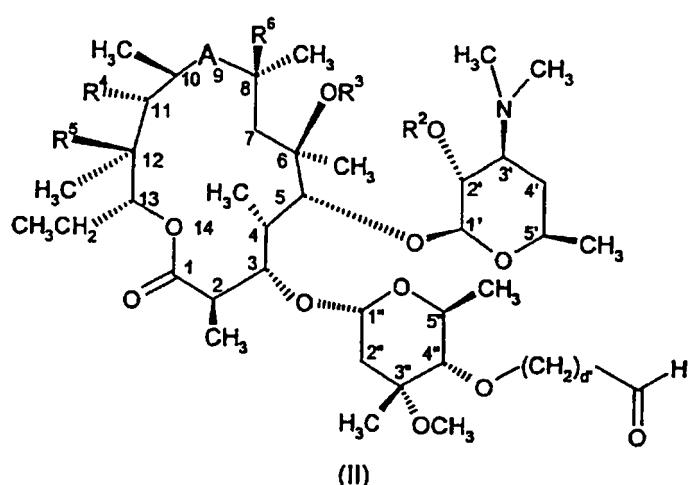
4"-O-{2-[2-(3-carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etilamino]-etil}-azitromicina;

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

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

⁴⁰ See H. G. Knecht, 'The Reformation in the Swiss Confederation', in *Journal of Ecclesiastical History* 1953, 14, 1, 1–16.

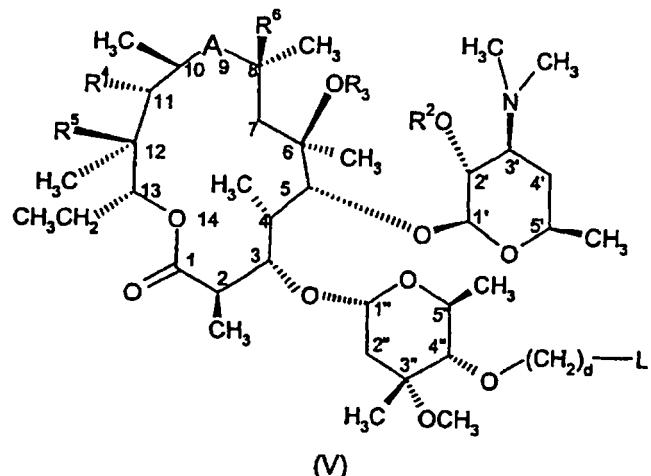
3) la comprensión en el contexto de figura 1a (CD).



con una amina adecuada (IIIa) o (IIIb), donde B^a y R^{11a} son B y R^{11} es como se ha definido en la reivindicación 1 o grupos que pueden convertirse en B y R^{11} ;

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)

5

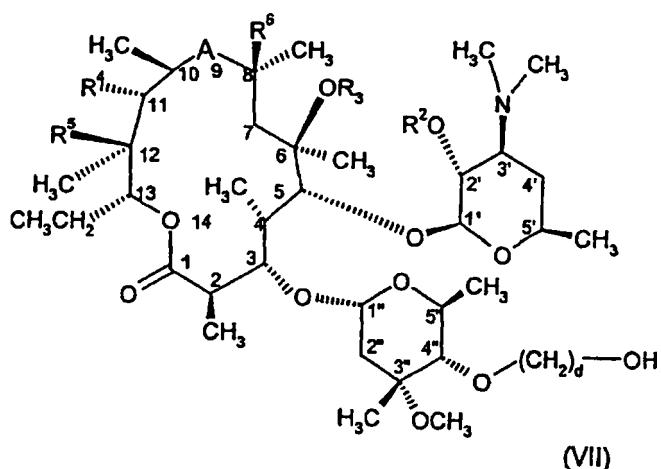


25 con un compuesto de fórmula X^aR^{11a} (IV), en la que R^{11a} es R^{11} como se ha definido en la reivindicación 1 o un grupo que puede convertirse en R^{11} y X^a es $-U(CH_2)_v-$ o $-U(CH_2)_vB-$, o un grupo que puede convertirse en $-U(CH_2)_v-$ o $-U(CH_2)_vB-$, donde U es un grupo seleccionado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

30 c) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I):

d) cuando U es $-\text{O}-$ hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII)

25

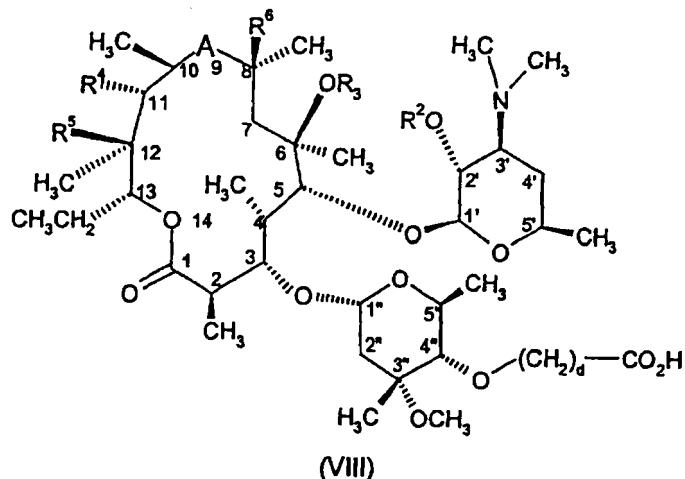


con un compuesto adecuado de fórmula X^aR^{11a} en presencia de un catalizador; o

55 e) cuando U es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{30})-$, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII)

60

65



20 con un compuesto de amina adecuado.

y después de esto, si es necesario, someter el compuesto resultante a una o más de las siguientes operaciones:

- 25 i) retirada del grupo protector R^2 ;
- ii) conversión de X^aR^{11a} en XR^{11} ,
- 30 iii) conversión de B^aR^{11a} en R^{11} ,
- iv) conversión de R^{11a} en R^{11} ,

y

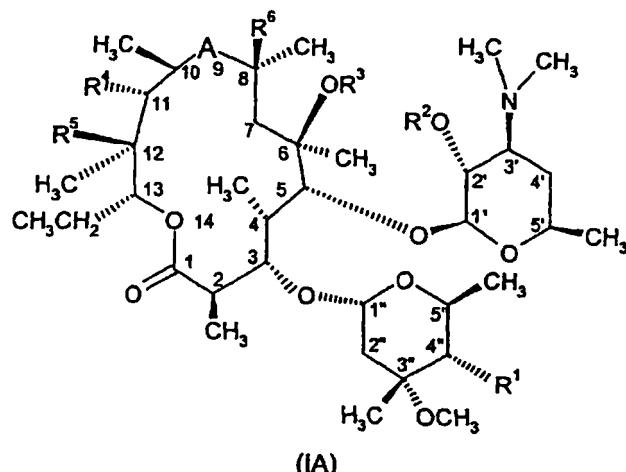
- 35 v) conversión del compuesto resultante de fórmula (I) en un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en terapia.

40 10. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas sistémicas o tópicas en un cuerpo humano o animal.

45 11. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 junto con un excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de fórmula (IA)



ES 2 273 255 T3

en la que:

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

5

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

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

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

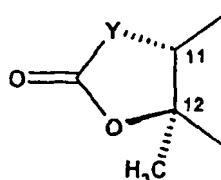
15 R^4 es hidroxi, alqueniloxi C_{3-6} opcionalmente sustituido con heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} o $-\text{O}(\text{CH}_2)_e\text{NR}^7\text{R}^{12}$,

15

R^5 es hidroxi, o

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

20



25 donde:

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

R^6 es hidrógeno o flúor;

35

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

35

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

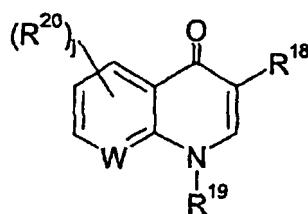
40 R^8 y R^9 juntos forman $=\text{CH}(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_f\text{arilo}$, $=\text{CH}(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_f\text{heterociclico}$, $=\text{CR}^{14}\text{R}^{15}$ o $=\text{C}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, donde los grupos alquilo, arilo y heterociclico están opcionalmente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

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

45

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

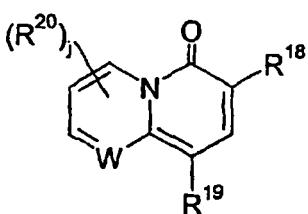
50



55

O

60



65

ES 2 273 255 T3

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

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

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

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

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

20 R^{18} es hidrógeno, $-C(O)OR^{29}$, $-C(O)NHR^{29}$ o $-C(O)CH_2NO_2$;

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

R^{20} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , tioalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}) o $-N$ (alquilo C_{1-4})₂;

R^{21} es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , $-(CH_2)_p$ arilo o $-(CH_2)_p$ heteroarilo;

30 cada uno de R^{22} y R^{23} es independientemente hidrógeno, $-OR^{14}$, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_q$ arilo o $-(CH_2)_q$ heterociclico;

R^{24} es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , $-(CH_2)_r$ arilo o $-(CH_2)_r$ heteroarilo;

35 cada uno de R^{25} y R^{26} es independientemente hidrógeno, $-OR^{14}$, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_s$ arilo o $-(CH_2)_s$ heterociclico;

cada uno de R^{27} y R^{28} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ;

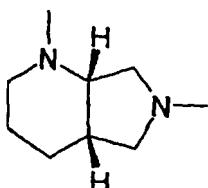
40 R^{29} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi C_{1-4} , $-OC(O)alquilo C_{1-6}$ y $-OC(O)Oalquilo C_{1-6}$;

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

45 R^{31} es hidrógeno o R^{20} , o R^{31} y R^{19} se unen para formar el radical bivalente $-O(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_r-$; X es $-U(CH_2)_v$, $B-$, $-U(CH_2)_v-$ o un grupo seleccionado entre:



y



60

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

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

d es un número entero de 2 a 6;

ES 2 273 255 T3

e es un número entero de 2 a 4;

cada uno de f, g, h, m, p, c, r y s es independientemente un número entero de 0 a 4; i es un número entero de 1 a 6;

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

t es 2 ó 3;

v es un número entero de 2 a 8;

10 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65