



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

PFIZER PRODUCTS INC.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Departamento o Estado

Dirección

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

ESTADO DE CONNECTICUT

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Ciudad

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

JOHN PHILIP DIRLAM, TAKUSHI, KANEKO, HAMISH

ALASTAIR IRVINE McARTHUR, WEI-GOU SU, YONG-JIN WU

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la invención **DERIVADOS DE ERITROMICINA.**

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☐

NO ☒

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☐

(33) País

(32) Fecha

(31) No. Solicitud

Publicar a los

☒ 6 meses

☐ 12 meses

☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

ACION INTERNACIONAL

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica☒

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC Adjunto☒

Recibo de la tasa respectiva☒

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación☐

Si se reivindica prioridad Andina:

Copia de la primera solicitud☐

Traducción oficial☐

Si se reivindica prioridad Unionista:

Copia certificada de la primera solicitud☐

Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción simple☐

Capítulo descriptivo☒

Dibujos, planos necesarios☐

Capítulo reivindicatorio☒

Tarjeta archivo propietarios según formato☒

Tarjeta archivo temático según formato☒

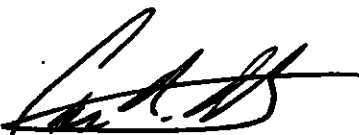
Extracto para publicación según formato☒

Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms☒

Otros Documentos☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO
QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA



NOMBRE

CARLOS R. OLARTE

CC. 79.782.747 de Bogotá

T.P.No. 74.295



37

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 45,621
FECHA : JULIO 24 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00063001 002000000 Folios: 231
Fecha (AMD): 2000-08-23 17:23:48
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2885674	27.860.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRÁMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

4
A

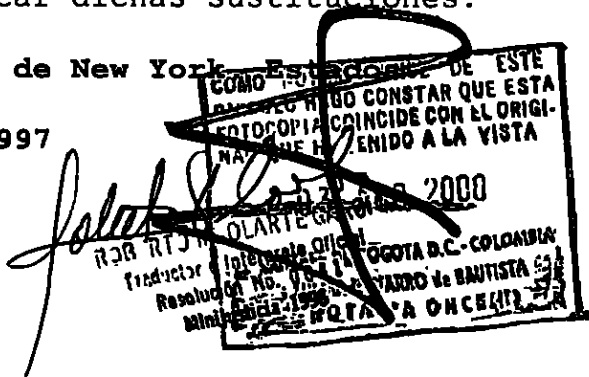
Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

PODER

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA ORDÓÑEZ y/o JAMES W.F. RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R. OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: **Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección**, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y estrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América.

A los 8 días del mes de Octubre de 1997



PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de
1997.

Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

Notario Público, Estado de Nueva York

No. 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998



6p

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

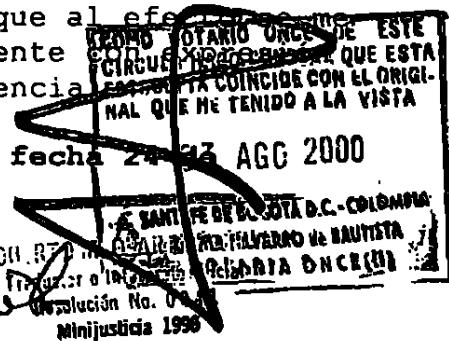
A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América**, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**
4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que está es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto me exhibieron y que menciono específicamente de sus fechas y de su origen o procedencia

Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 24 AGO 2000
febrero de 1997.

[Firma manuscrita]



7x
Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

El Notario Público

Notario Público, Estado de Nueva York

No. 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)

)b.j.

Condado de Nueva York)

No. 21320

Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

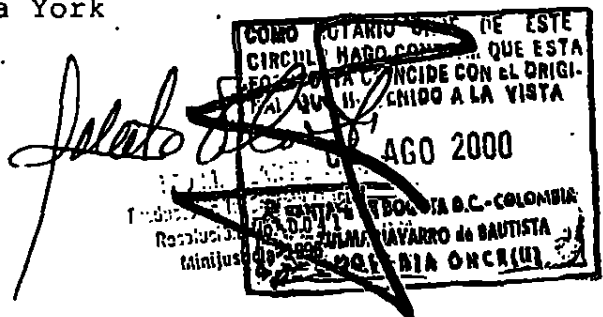
EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este 14 de octubre de 1997.

Firma ilegible

Funcionario del Condado

Funcionario de la Corte Suprema,

Condado de Nueva York



Legalización No. 148381 del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.

Firma ilegible

Federico Mejía Mejía

Cónsul de Colombia

Legalización No. 065918 del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.

Firma ilegible

Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.

Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA**, Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 19 AM 9:53

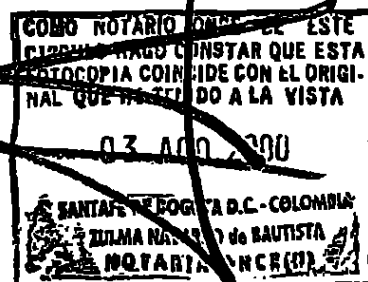
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.

Roberto M. Olarte Garcia
ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Ministerio de Justicia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

173813-2-11

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017

TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

6

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

Que el (la) Sr.(a) **NORMAN GOODMAN**, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que **JOHN ALPHONSO** es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por **ALLEN SPIEGEL** en su calidad de **VICEPRESIDENTE** de la firma **PFIZER PRODUCTS INC.**, compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

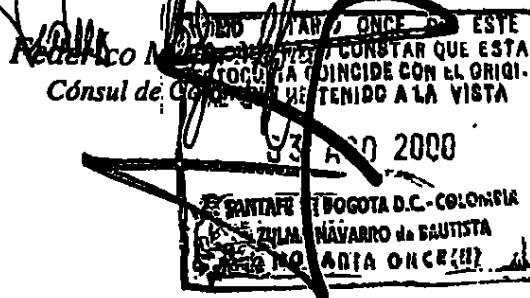
Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados constatados por el Notario Público y el County Clerk de New York, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US\$55.00 RECIBO No. 149381



PFIZER PRODUCTS INC.

County of New York



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

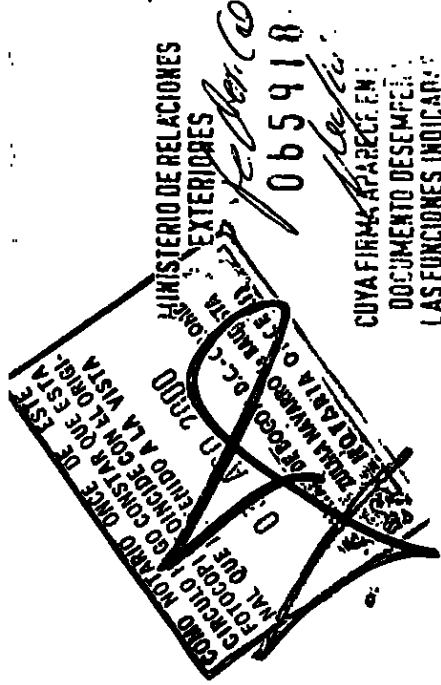
98 AUG 13 9:15

JEFE DE LEGATIZACIONES
SANTAFERIE AGGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

065918

CUYA FIRMA APARECE EN:
DOCUMENTO DESEMPEÑADO
LAS FUNCIONES INDICADAS



State of New York
County of New York, ss.:

NEW YORK

21320

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

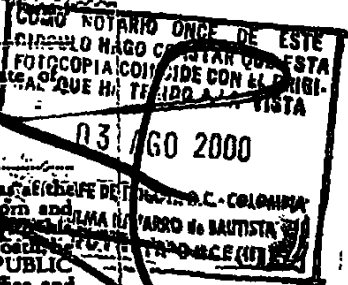
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, and autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 13 1997

SEE PAID \$3.00

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County





RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, PFIZER PRODUCTS INC., a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE**

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.

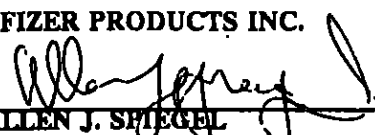
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.


**ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT**

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domicilada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otorgar a
**ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE**

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección, continua atrás a a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario, en las dichas sustituciones.

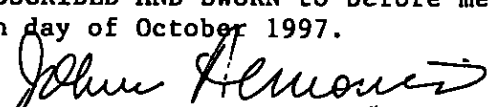
Dado y firmado en New York, Estado de

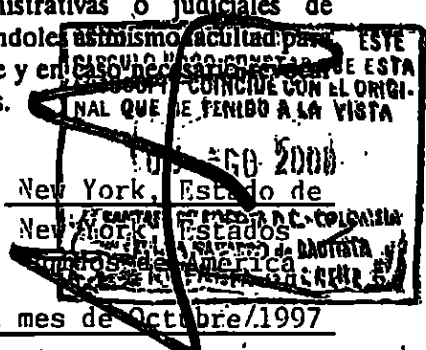
New York, Estados Unidos de América

a los 8 días del mes de Octubre/1997

State of New York)
County of New York)

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this
8th day of October 1997.


JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998.



BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On this 8th day of October

A los 8 días del mes de Octubre

1997, the undersigned Notary

de 19 97, el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

1. That ALLEN J. SPIEGEL

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York,
United States of America,
set his hand on the foregoing document

mayor y domiciliado en
New York, Estado de New York,
Estados Unidos de América.
suscrito de su puño y letra el documento que antecede

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has
legal capacity to execute the instrument

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento

3. That the grantor has executed the foregoing document
as

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
carácter de:

VICE PRESIDENT

Vice-presidente

of the juridical person

de la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

PFIZER PRODUCTS INC.

4. That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona jurídica

having its home office in Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, United States of America,

PFIZER PRODUCTS INC. DE ESTE
CIRCULO HAY QUE CONSTA QUE ESTA
con sede en CIRCULO HAY QUE CONSTA QUE ESTA
Eastern Point Road, Groton, Connecticut
06340, Estados Unidos de America
está legalmente constituida y que tiene existencia legal actual y que el
acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los
que constituyen su objeto social.

is duly organized, has present existence and that the purposes for
which the power of attorney is within the scope of its corporate
purposes.

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta
y que esta es legítima

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her
representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic
documents for such purpose exhibited to me and which I mention
specifically, giving their dates and their origin or source:

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y
que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su
origen o procedencia:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated
24 February 1997.

Resolución de Pfizer Products Inc. de
fecha 24 de febrero de 1997.

John Alphonso

JOHN ALPHONSO

Notary Public, State of New York

Notary No. 4859888

Qualified in Nassau County

Certificate filed in New York County

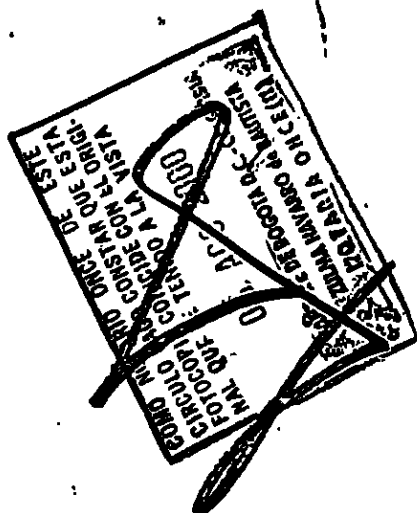
Commission Expires May 19, 1998

El Notario Público



* Continuación...

Registro de Patentes de Invención,
fusiones, cambios de nombre,
traspasos, presentación y
tramitación de oposiciones,
cambios de dirección.



DERIVADOS DE ERITROMICINAAntecedentes de la invención

Esta invención se refiere a nuevos compuestos macrólidos que son útiles como agentes antibacterianos y antiprotozoarios en mamíferos, incluyendo el hombre, así como en peces y aves. Esta invención se refiere también a procedimientos de preparación de los nuevos compuestos y composiciones farmacéuticas que contienen los nuevos compuestos. Además, la presente invención incluye procedimientos de tratamiento de infecciones bacterianas y protozoarias a través de la administración de los nuevos compuestos a mamíferos, peces y aves que necesiten dicho tratamiento.

Aunque se ha informado anteriormente de algunas metileritromicinas (también conocidas como noreritromicinas) (Kibwage et al., J. Antibiotics, vol. 40, pág. 1-6, (1987), Weber & McAlpine, patente estadounidense 5.141.926), estas se han limitado a 15-noreritromicina C y 6-desoxi-15-noreritromicinas B y D. Además, no sólo se han encontrado estas 15-noreritromicinas como componentes extremadamente minoritarios coexpresados con altos niveles de eritromicinas "naturales" (13-etil eritromicinas), sino que las contrapartidas 13-metilo (15-noreritromicinas A y B) de las más deseables y biológicamente activas eritromicinas "naturales" (eritromicina A y B) no se han aislado nunca

anteriormente.

La modificación química de las eritromicinas "naturales" ha probado ser un medio extremadamente efectivo para aumentar la eficacia biológica de las moléculas "naturales". Así, 5 podría esperarse que la modificación química de nuevas eritromicinas produjera de forma similar compuestos con eficacias biológicas deseables y aumentadas. La solicitud de patente internacional WO 98/01546, publicada el 15 de enero de 1998, presentada el 4 de julio de 1997, describe en 10 términos generales la producción de nuevos policétidos por medio de tecnología de DNA recombinante. El uso de estas tecnologías para generar nuevas eritromicinas, muchas de ellas con unidades de iniciación diferentes de la unidad de iniciación propionato característica de las eritromicinas 15 "naturales", se describe en la solicitud de patente internacional pendiente WO 98/01571, publicada el 15 de enero de 1998, presentada el 4 de julio de 1997. La modificación química de estas nuevas eritromicinas se describe también en las solicitudes de patente internacional copendientes WO 20 99/35156, publicada el 15 de julio de 1999, presentada el 21 de diciembre de 1998, y WO 99/35157, publicada el 15 de julio de 1999.

Se sabe que los antibióticos macrólidos son útiles en el tratamiento de un amplio espectro de infecciones 25 bacterianas y protozoarias en mamíferos (incluyendo

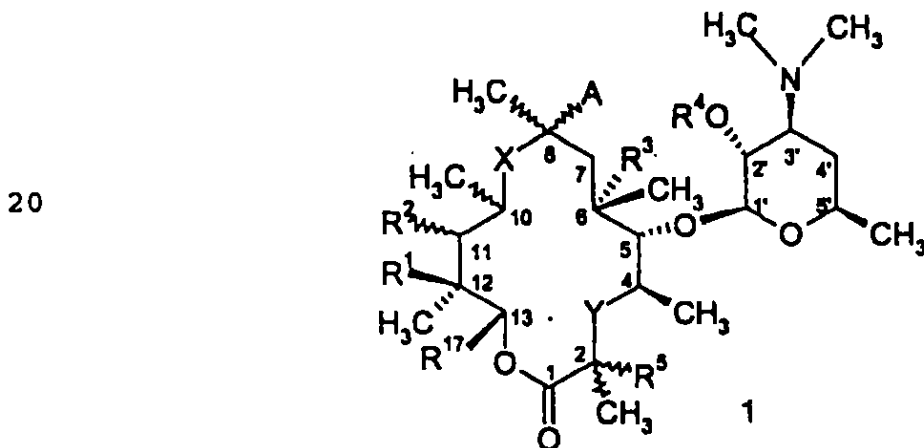
humanos), peces y aves. Diversos derivados de eritromicina A, que son útiles como agentes antibióticos, se refieren en la solicitud de patente estadounidense número de serie 60/049.349, presentada el 11 de junio de 1997, solicitud de
5 patente estadounidense número de serie 60/046.150, presentada el 9 de mayo de 1997, solicitud de patente estadounidense número de serie 60/063.676, presentada el 29 de octubre de 1997, solicitud de patente estadounidense número de serie 60/087.798, presentada el 3 de junio de 1998, solicitud de
10 patente estadounidense número de serie 60/054.866, presentada el 6 de agosto de 1997, solicitud de patente estadounidense número de serie 60/063.161, presentada el 29 de octubre de 1997, solicitud de patente estadounidense número de serie 60/117.342, presentada el 27 de enero de 1999, solicitud de
15 patente estadounidense número de serie 60/130.809, presentada el 23 de abril de 1999, solicitud de patente estadounidense número de serie 60/130.912, presentada el 23 de abril de 1999 y la solicitud de patente estadounidense número de serie 60/130.913, presentada el 23 de abril de 1999. Cada una de
20 las solicitudes de patente estadounidense anteriores se incorpora a la presente como referencia en su totalidad. Como otros antibióticos macrólidos, los nuevos derivados de eritromicina de la presente invención, poseen actividad contra las infecciones causadas por diversas bacterias gram-
25 positivas y gram-negativas, así como protozoos, como se

describe a continuación.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de
 5 eritromicina que son útiles como agentes antibacterianos y
 antiprotozoarios en mamíferos (incluyendo humanos), peces
 y aves. En particular, los compuestos de la presente
 invención incluyen nuevos derivados de 13-metileritromicinas
 preparados por modificación química de 13-metileritromicinas,
 10 que se han producido por fermentación directa. La invención
 se refiere además a procedimientos para la preparación de los
 compuestos reivindicados, a composiciones farmacéuticas que
 contienen dichos compuestos y a procedimientos de tratamiento
 de dichos compuestos y composiciones.

15 En particular, la presente invención se refiere a
 compuestos de fórmula 1



25 y a sales, promedicamentos y solvatos de éstos

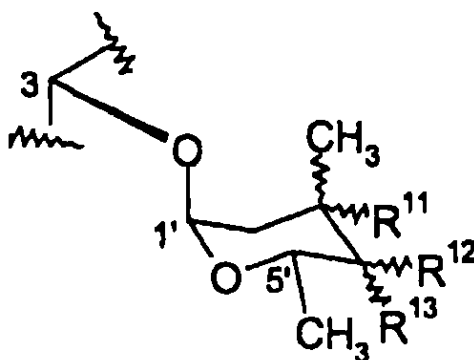
farmaceúticamente aceptables, en los que;

A es H o halógeno,

X se selecciona entre $-C(O)-$, $-CH(NR^8R^9)-$, $-CHR^8NR^9-$, $-C(=NR^8)-$ y $-C(=N-OR^8)-$, en los que el primer guión de cada uno de los grupos X anteriores está ligado al carbono C-10 del compuesto de fórmula 1 y el último guión de cada grupo está ligado al carbono C-8 del compuesto de fórmula 1,

Y se selecciona entre CH_2 , $C(O)$, CHF , CF_2 , $C=C(R^aR^b)$, $CHSR^7$, CHR^7 , $C=S$, $-C(=NR^8)-$, $-C(=N-OR^8)-$, $CH(OR^8)$, $CH(OC(O)R^8)$, $CH(OC(O)Ar)$, $CH(OC(O)NR^8R^9)$, $CH(O(CR^aR^b)_nAr)$, $CH(OC(O)(CR^aR^b)_nAr)$, $CH(OC(O)(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr)$, $CH(OC(O)NR^8NR^8R^9)$, $CH(OC(O)NR^8(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr)$, $CH(OC(O)NR^8NR^8(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr)$, $-CH(NR^8R^9)-$, $CH(NR^8C(O)R^8)$, $CH(NR^8C(O)NR^8R^9)$, $CH(NR^8C(O)OR^8)$, $CH(S(CR^aR^b)_nAr)$, $-CH(NH(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr)$ y $CH(NH(CR^aR^b)_nAr)$, en los que n es un número entero de 0 a 10,

o Y tiene la siguiente estructura:



R^1 y R^2 pueden tomarse separadamente o juntos,

cuando se toman separadamente, R^1 se selecciona independientemente entre OR^8 , $OC(O)R^8$, $OC(O)NR^8R^9$, NR^8R^9 , $NR^8C(O)R^8$, $NR^8C(O)NR^8R^9$, $O(CR^8R^b)_nAr$, $S(CR^8R^b)_nAr$ y $N(CR^8R^b)_nAr$, en los que n es un número entero de 0 a 10,

cuando se toman separadamente R^2 se selecciona independientemente entre OR^8 , O-mesilo, O-tosilo, $OC(O)R^8$, $OC(O)NR^8R^9$, NR^8R^9 , $NR^8C(O)R^8$, $NR^8C(O)NR^8R^9$, $O(CR^8R^b)_nAr$, $S(CR^8R^b)_nAr$ y $NH(CR^8R^b)_nAr$, en los que n es un número entero de 0 a 10,

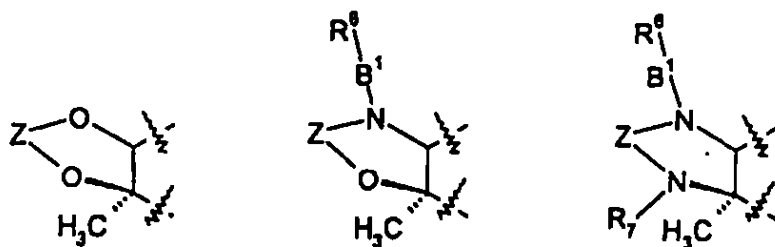
10 cada R^a y R^b se selecciona independientemente entre H, halo y alquilo C_1-C_6 ,

R^a y R^b junto con el carbono al que están ligados pueden formar un dirradical cíclico o heterocíclico de 3 a 10 eslabones, en el que uno o dos carbonos del citado dirradical están reemplazados opcionalmente por un dirradical seleccionado independientemente entre $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, un $-N$ -alquilo (C_1-C_6)- y $-C(O)-$ y están sustituidos opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre los sustituyentes del grupo S,

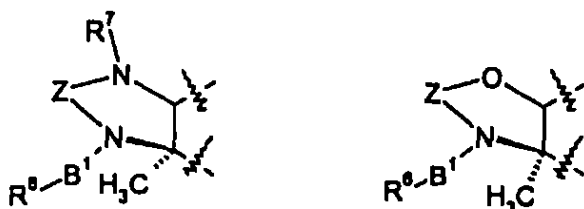
20 $(CR^8R^b)_n$ es alquilenos, en el que n es un entero de 0 a 10, continuo o interrumpido por un dirradical seleccionado independientemente entre $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, un $-N$ -alquilo (C_1-C_6)- y $-C(O)-$ y sustituido opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre los
25 sustituyentes del grupo S,

cuando se toman juntos, R^1 y R^2 tomados con los átomos intermedios forman un anillo adicional de una de las siguientes estructuras:

5



10



B^1 se selecciona entre O, $(CR^{aa}R^{bb})_m$, SO_2 , O y NR^7 , en la que m

15 es 0 o 1.

Z se selecciona entre $(CR^{aa}R^{bb})_m$, $C(O)$, $C(NR^{aa})$, $P-OR^{aa}$, $P(O)OR^{aa}$, $P(O)NR^{aa}R^{bb}$, $Si(R^cR^d)$, SO , SO_2 , $(CR^{aa}R^{bb})_mCO$ y $CO(CR^{aa}R^{bb})_m$, en las que m es 1 o 2,

R^c y R^d se seleccionan independientemente entre un
20 alquilo C_1-C_8 , un arilo C_6-C_{10} y un heterociclo C_4-C_{10} ,

R^{aa} y R^{bb} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_6 ,

R^{aa} y R^{bb} junto con el carbono al que están ligados pueden formar un dirradical cíclico o heterocíclico de 3 a 10
25 eslabones, en el que uno o dos carbonos del citado dirradical

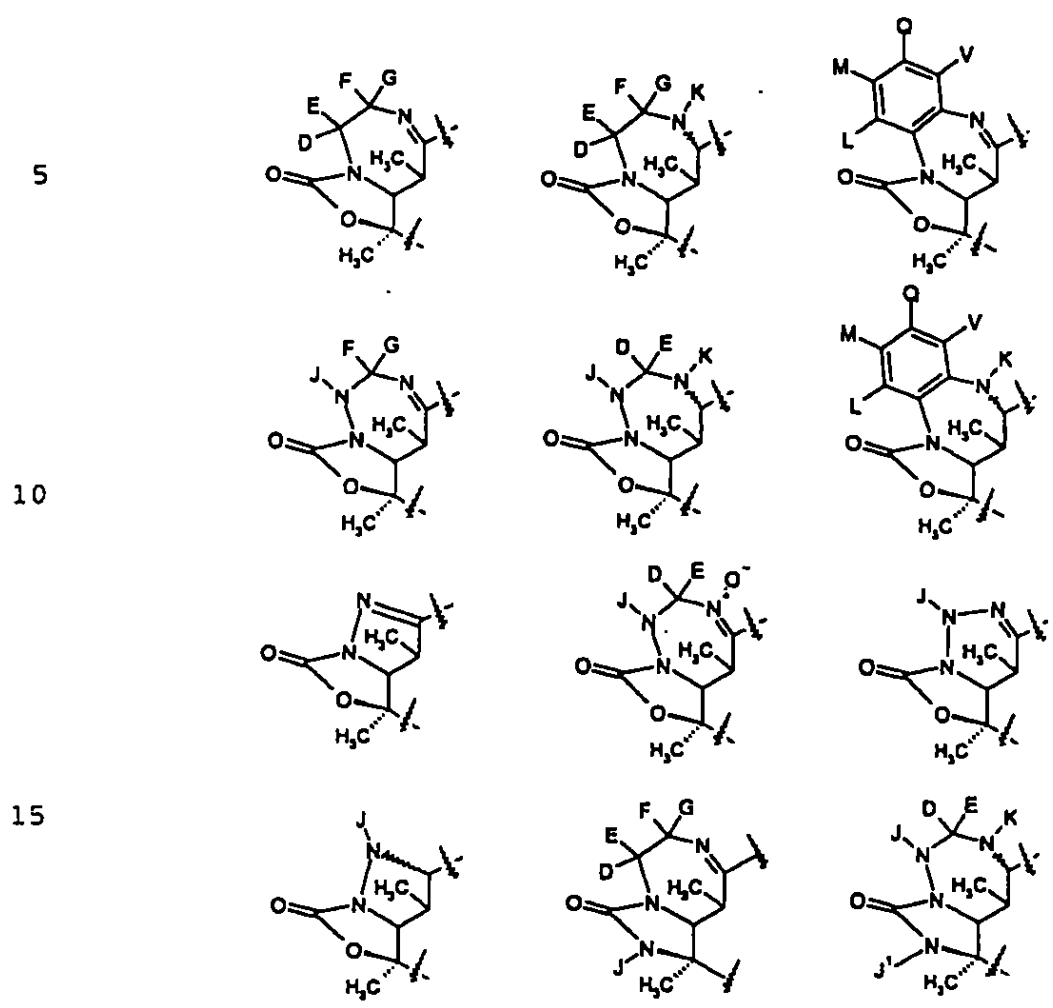
están reemplazados opcionalmente por un dirradical
seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-,
-S(O)₂-, un -N-alquilo C₁-C₆- y -C(O)- y están sustituidos
opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente
5 seleccionados entre los sustituyentes del grupo S,

cuando B¹ es NR⁷, B¹ y R⁶ junto con el nitrógeno al que
están ligados pueden formar un anillo de 3 a 10 eslabones,
en el que uno o dos carbonos del citado anillo están
reemplazados opcionalmente por un dirradical seleccionado
10 independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, un -N-
alquilo C₁-C₆- y -C(O)- y están sustituidos opcionalmente por
1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre
los sustituyentes del grupo S,

cuando B¹ es NR⁷, B¹ y R⁶ junto con el nitrógeno al que
15 están ligados, pueden formar -N=C(R⁷)(R²R^b)_nAr, en la que n es
un número entero de 0 a 10,

R¹, R² y X pueden tomarse juntos,

cuando se toman juntos, R¹, R² y X, tomados con los
átomos intermedios, forman un biciclo adicional de una de las
20 siguientes estructuras:



cada uno de los D, E , F y G se selecciona independientemente entre H, halo, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₃-C₁₀, alquinilo C₃-C₁₀ y CH₂(R^aR^b)_nAr, en el que n es un número entero de 0 a 10, en los que uno o dos carbonos del citado alquilo están reemplazados opcionalmente por un dirradical

seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, un -N-alquilo (C₁-C₆)- y -C(O)- y están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre los sustituyentes del grupo S,

5 D y E o F y G, junto con el carbono al que están ligados, pueden formar un dirradical cíclico o heterocíclico de 3 a 10 eslabones, en el que uno o dos carbonos del citado dirradical están reemplazados opcionalmente por un dirradical seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, un -N-alquilo C₁-C₆- y -C(O)- y están sustituidos
10 opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre los sustituyentes del grupo S,

cada uno de los J, J' y K se selecciona independientemente entre C(O)R^a, C(O)NR^aR^b, C(O)OR^a, (CR^aR^b)_nAr, S(CR^aR^b)_nAr y NH(CR^aR^b)_nAr, en los que n es un número entero de
15 0 a 10,

cada uno de los L, M, Q y V se selecciona independientemente entre los sustituyentes del grupo S,

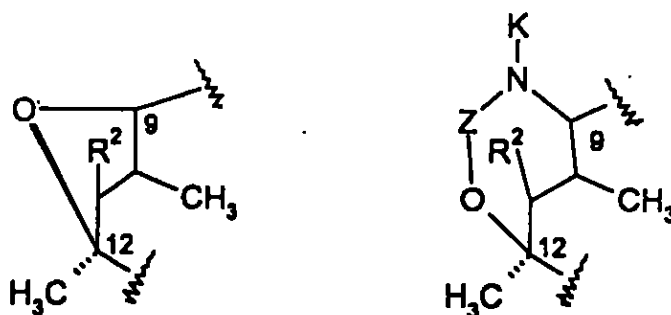
uno o dos carbonos del anillo de fenilo al que están
20 ligados L, M, Q y V pueden estar reemplazados por nitrógeno,

Rⁱ y X pueden tomarse juntos,

cuando se toman juntos, Rⁱ y X tomados con los átomos intermedios forman un anillo adicional de una de las siguientes estructuras:

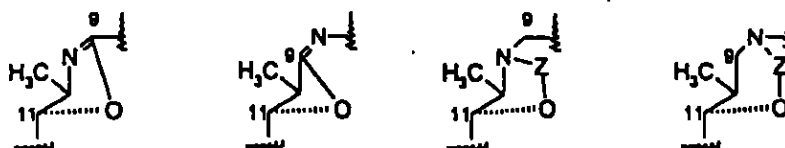
11

5



R^2 y X pueden tomarse juntos,

cuando se toman juntos, R^2 y X tomados con los átomos intermedios forman un anillo adicional con una de las
10 siguientes estructuras:

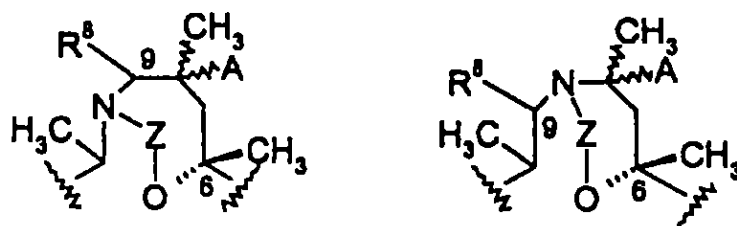


15

R^3 es OR^{10} ,

R^3 y X pueden tomarse juntos,

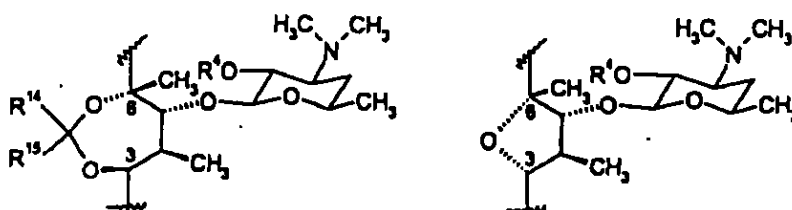
cuando se toman juntos, R^3 y X tomados con los átomos intermedios forman un anillo adicional de una de las
20 siguientes estructuras:



25

R^3 e Y pueden tomarse juntos,

cuando se toman juntos, R^3 e Y tomados con los átomos intermedios forman un anillo adicional de una de las siguientes estructuras:



10

R^4 se selecciona entre H, C(O)alquilo (C_1-C_{18}), C(O)Ar, un OC(O)alquilo (C_1-C_{18}) y OC(O)Ar, en los que los radicales alquilo de los grupos R^4 anteriores están reemplazados opcionalmente por un dirradical seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, un -N- alquilo C_1-C_6 - y -C(O)- y están sustituidos opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre los sustituyentes del grupo S,

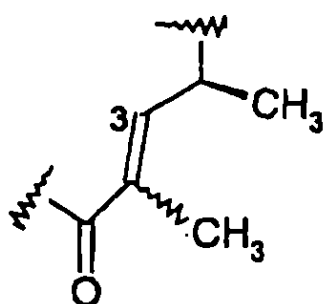
R^5 se selecciona entre H, un alquilo C_1-C_{10} , un alquenilo C_3-C_{10} , un alquinilo C_3-C_{10} , -C(R^aR^b)-C(R^a)=C(R^b)-Ar, (CR^aR^b)_nAr, OR⁸, OC(O)R⁸, OC(O)NR⁸R⁹, NR⁸R⁹, NR⁸C(O)R⁸, NR⁸C(O)NR⁸R⁹, O(CR^aR^b)_nAr, S(CR^aR^b)_nAr y NR⁸(CR^aR^b)_nAr, en los que n es un número entero de 0 a 10, en los que uno o dos carbonos de los citados alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente reemplazados por un dirradical seleccionado

independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, un -N-alquilo(C₁-C₆)- y -C(O)- y están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes S,

5 R⁵ e Y pueden tomarse juntos,

cuando se toman juntos, R⁵ e Y tomados con los átomos intermedios forman la siguiente estructura:

10



15 R⁶ se selecciona entre H, un alquilo C₁-C₁₂, un alquenoilo C₃-C₁₀, un alquinoilo C₃-C₁₀ y CH₂(R^aR^b)_nAr, en el que n es un número entero de 0 a 10, en los que uno o dos carbonos del citado alquilo están opcionalmente reemplazados por un dirradical seleccionado independientemente entre -O-, -S-,
20 -S(O)-, -S(O)₂-, un -N-alquilo(C₁-C₆)- y -C(O)- y están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes S,

25 cada uno de los R⁷, R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₁₂, en los que uno o

dos carbonos del citado alquilo están opcionalmente reemplazados por un dirradical seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, un -N-alquilo(C₁-C₆)- y -C(O)- y están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes S,

R⁸ y R⁹ junto con el nitrógeno al que están ligados, pueden formar un anillo de 3 a 10 eslabones, en el que uno o dos carbonos están reemplazados opcionalmente por un dirradical seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, un -N-alquilo C₁-C₆- y -C(O)- y están sustituidos opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre los sustituyentes del grupo S,

R¹⁰ se selecciona entre alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₃-C₁₀, alquino C₃-C₁₀, -C(R^aR^b)-C(R^a)=C(R^b)-Ar, (CR^aR^b)_nAr, en los que n es un número entero de 0 a 10, en los que uno o dos carbonos de los citados alquilo, alqueno y alquino están opcionalmente reemplazados por un dirradical seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, un -N-alquilo(C₁-C₆)- y -C(O)- y están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes S, siempre que R¹⁰ no sea un metilo no sustituido.

R¹¹ es H o OCH₃,

R^{12} y R^{13} , junto con el carbono al que están ligados, pueden formar $-C(O)-$, $-C(=NR^8)-$ o $-C(=N-OR^8)-$,

R^{12} y R^{13} , junto con el carbono al que están ligados, pueden formar un anillo de 3 a 10 eslabones, en el que uno o dos carbonos del citado anillo están reemplazados opcionalmente por un dirradical seleccionado independientemente entre $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, un $-N$ -alquilo C_1-C_6- y $-C(O)-$ y están sustituidos opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre los sustituyentes del grupo S,

R^{12} se selecciona entre H, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_3-C_{10} , alquino C_3-C_{10} , $-C(R^aR^b)-$, $C(R^a)=C(R^b)-Ar$ y $(CR^aR^b)_nAr$, en los que n es un número entero de 0 a 10, en los que uno o dos carbonos de los citados alquilo, alqueno y alquino están opcionalmente reemplazados por un dirradical seleccionado independientemente entre $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, un $-N$ -alquilo(C_1-C_6)- y $-C(O)-$ y están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes S,

R^{13} se selecciona entre H, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_3-C_{10} , alquino C_3-C_{10} , OR^8 , $OC(O)R^8$, $OC(O)(CR^aR^b)_nAr$, $OC(O)(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_mAr$, $OC(O)NR^8R^9$, $OC(O)NR^8NR^8R^9$, $OC(O)NR^8(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_mAr$, $OC(O)NR^8NR^8(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_mAr$, NR^8R^9 , $NR^8(CO)R^8$, $NR^8C(O)NR^8R^9$, $NR^8C(O)OR^8$, $O(CR^aR^b)_nAr$, $O(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_mAr$, $S(CR^aR^b)_nAr$, $NH(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_mAr$ y

$\text{NH}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar}$, en los que n es un número entero de 0 a 10,

cada uno de los R^{14} y R^{15} se selecciona independientemente entre H, un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ sustituido con arilo y un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ sustituido con heteroarilo, en los
 5 que uno o dos carbonos del citado alquilo están opcionalmente reemplazados por un dirradical seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, un -N-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$)- y -C(O)- y están opcionalmente sustituidos por
 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del
 10 grupo de sustituyentes S,

R^{14} y R^{15} , junto con el carbono al que están ligados, pueden formar un anillo de 3 a 10 eslabones, en el que uno o dos carbonos están reemplazados opcionalmente por un dirradical seleccionado independientemente entre -O-, -S-,
 15 -S(O)-, -S(O)₂-, un -N-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- y -C(O)- y están sustituidos opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre los sustituyentes del grupo S,

R^{17} es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, en el que uno o dos carbonos del
 20 citado alquilo están reemplazados opcionalmente por un dirradical seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, un -N-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- y -C(O)- y están sustituidos opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre los sustituyentes del
 25 grupo S, siempre que R^{17} no sea un etilo no sustituido,

R^{18} se selecciona entre el grupo constituido por un arilo, un arilo sustituido, un heteroarilo, un heteroarilo sustituido y un heterocicloalquilo,

5 cada uno de los R^{19} y R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo constituido por un alqueno C_1-C_{12} , un alquino C_1-C_{12} , un arilo, un cicloalquilo C_3-C_8 , un heterocicloalquilo y un heteroarilo, estando los citados alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo sustituidos o no sustituidos,

10 R^{19} y R^{20} , junto con el carbono al que están ligados, pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 eslabones, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, un alcoxi C_1-C_3 , un alcoxi C_1-C_3 -alcoxi C_1-C_3 , oxo, un alquilo C_1-C_3 , un haloalquilo C_1-C_3 ,
15 y un alcoxi C_1-C_3 -alquilo C_1-C_3 ,

cada Ar es independientemente un heterociclo de 4 a 10 eslabones o un arilo C_6-C_{10} , estando los citados grupos heterocíclico y arilo opcionalmente sustituidos por uno o más
20 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes S, y los sustituyentes del grupo S se seleccionan entre el grupo constituido por:

- (a) nitro,
- (b) halógenos,
- 25 (c) hidroxilo,

- (d) N_3 ,
- (e) CN,
- (f) CHO,
- (g) alcoxi C_1-C_{10} ,
- 5 (h) alcoxi C_1-C_3 -alcoxi C_1-C_3 ,
- (i) oxo,
- (j) alcanóilo C_1-C_{10} ,
- (k) alquilo C_1-C_{10} ,
- (l) alquilo C_1-C_{12} sustituido con un heterociclo
- 10 aromático,
- (m) alquilo C_1-C_6 sustituido con O-SO₂,
- (n) alquenilo C_2-C_{10} ,
- (o) alquinilo C_2-C_{10} ,
- (p) cicloalquilo C_3-C_{10} ,
- 15 (q) cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido,
- (r) heterociclo,
- (s) heterociclo sustituido,
- (t) arilo,
- (u) arilo sustituido,
- 20 (v) trialquilsililo,
- (w) $-C(O)R^8$,
- (x) $-C(O)R^{18}$,
- (y) $-C(O)OR^8$,
- (z) $-C(O)NR^8R^9$,
- 25 (aa) $-NR^8R^9$,

- (bb) $-NR^{19}R^{20}$,
- (cc) $-NHC(O)R^8$,
- (dd) $-NHC(O)NR^8R^9$,
- (ee) $=N-O-R^8$,
- 5 (ff) $=N-NR^8R^9$,
- (gg) $=N-NR^{19}R^{20}$,
- (hh) $=N-R^8$,
- (ii) $=N-R^{18}$,
- (jj) $=N-NHC(O)R^8$,
- 10 (kk) $=N-NHC(O)NR^8R^9$,
- (ll) $-C\equiv N, *$
- (mm) $-S(O)_n$, en el que n es 0, 1 o 2,
- (nn) $-S(O)_nR^8$, en el que n es 0, 1 o 2,
- (oo) $-O-S(O)_nR^8$, en el que n es 0, 1 o 2,
- 15 (pp) $-SO_2NR^8R^9$.

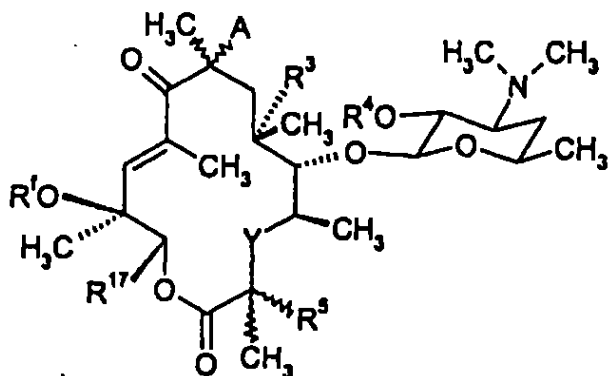
La presente invención se refiere a compuestos de fórmula

1A

20

25

5



1A

10 y a sales, promedicamentos y solvatos de éste farmacéuticamente aceptables, en los que:

R^1 se selecciona entre H, un $-C(O)$ -imidazolilo, un alquilo C_1-C_{12} , un alquenilo C_3-C_{10} , un alquinilo C_3-C_{10} , un $-C(O)$ alquilo C_1-C_{18} , un $-C(O)O$ -alquilo C_1-C_{18} , $-C(O)NR^8R^9$ y $CH_2(R^8R^9)_nAr$, en los que n es un número entero de 0 a 10, en los que uno o dos carbonos del citado alquilo están opcionalmente reemplazados por un dirradical seleccionado independientemente entre $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, un $-N$ -alquilo(C_1-C_6) - y $-C(O)-$ y están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes S,

R^3 se selecciona entre H y OR^{10} ,

R^{10} se selecciona entre H, un alquilo C_1-C_{10} , un alquenilo C_3-C_{10} , un alquinilo C_3-C_{10} , $-C(R^8R^9)-C(R^8)=C(R^9)-Ar$ y $(CR^8R^9)_nAr$, en el que n es un número entero de 0 a 10, en los que uno o

25

dos carbonos de los citados alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente reemplazados por un dirradical seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, un -N-alquilo(C₁-C₆)- y -C(O)- y están opcionalmente
5 sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes S, siempre que R¹⁰ no sea un metilo no sustituido, y

A, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², Ar y los sustituyentes del grupo S se definen como
10 para la fórmula 1.

Realizaciones más específicas de esta invención incluyen compuestos de fórmula 1 en los que A es H o F. En este subconjunto de compuestos, todas las demás variables son como se definieron originalmente.

15 Realizaciones más específicas de esta invención incluyen compuestos de fórmula 1 en los que X se selecciona entre -C(O)-, -CH(NH₂)-, -CH₂NR⁹-, -NR⁹CH₂- y -C(=N-OR⁸)-, en los que el primer guión de cada grupo X anterior está ligado al carbono C-10 del compuesto de fórmula 1 y el último guión de
20 cada grupo está ligado al carbono C-8 del compuesto de fórmula 1. En este subconjunto de compuestos, todas las demás variables son como se definieron originalmente.

Realizaciones más específicas de esta invención incluyen compuestos de fórmula 1 en los que X se selecciona entre
25 -CH₂NH-, -CH₂N(Me)-, -N((Me)CH₂)-, -C(=N-OH)-, -C(=N-OMe)- y

-C(=N-OCH₂CH₂OMe)-, en los que el primer guión de cada grupo X anterior está ligado al carbono C-10 del compuesto de fórmula 1 y el último guión de cada grupo está ligado al carbono C-8 del compuesto de fórmula 1. En este subconjunto
5 de compuestos, todas las demás variables son como se definieron originalmente.

Realizaciones más específicas de esta invención incluyen compuestos de fórmula 1 en los que R¹ es OH. En este subconjunto de compuestos, todas las demás variables son como
10 se definieron originalmente.

Realizaciones más específicas de esta invención incluyen compuestos de fórmula 1 en los que R¹ es OH. En este subconjunto de compuestos, todas las demás variables son como se definieron originalmente.

15 Realizaciones más específicas de esta invención incluyen compuestos de fórmula 1 en los que R¹ es OH y R² es OH. En este subconjunto de compuestos, todas las demás variables son como se definieron originalmente.

Realizaciones más específicas de esta invención incluyen
20 compuestos de fórmula 1 en los que R¹ es OH, R² es OH, A es H y X se selecciona entre -CH₂NH-, -CH₂M(Me)-, -N(Me)CH₂-,
-C(=N-OH)-, -C(=N-OMe)- y -C(=N-OCH₂CH₂OMe)-, en los que el primer guión de cada grupo X anterior está ligado al carbono C-10 del compuesto de fórmula 1 y el último guión de cada
25 grupo está ligado al carbono C-8 del compuesto de fórmula 1.

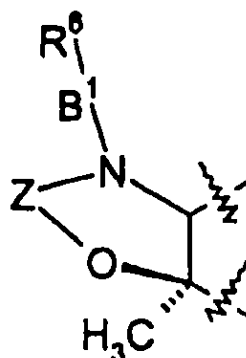
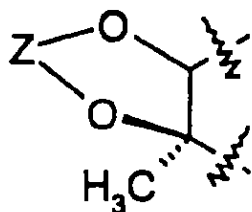
En este subconjunto de compuestos, todas las demás variables son como se definieron originalmente.

Realizaciones más específicas de esta invención incluyen compuestos de fórmula 1 en los que R^1 es OH, R^2 es OH, A es F y X se selecciona entre $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})-$, $-\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OMe})-$ y $-\text{C}(=\text{N}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe})-$, en los que el primer guión de cada grupo X anterior está ligado al carbono C-10 del compuesto de fórmula 1 y el último guión de cada grupo está ligado al carbono C-8 del compuesto de fórmula 1.

En este subconjunto de compuestos, todas las demás variables son como se definieron originalmente.

Realizaciones más específicas de esta invención incluyen compuestos de fórmula 1 en los que R^1 y R^2 tomados con los átomos intermedios forman un anillo adicional de una de las siguientes estructuras:

20



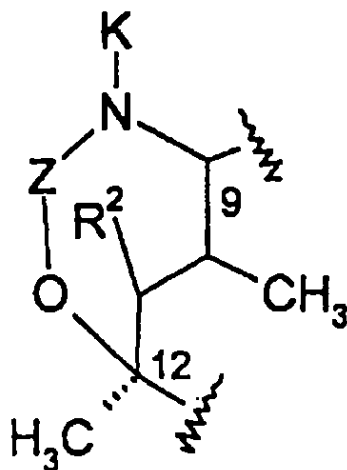
en las que Z es CH_2 o $\text{C}(=\text{O})$, B^1 se selecciona entre NH, NMe y CH_2 , y R^6 es $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, en el que n es un entero de 0 a 10.

En este subconjunto de compuestos, todas las demás

variables son como se definieron originalmente.

Realizaciones más específicas de esta invención incluyen compuestos de fórmula 1 en los que R' y X tomados con los átomos intermedios forman un anillo adicional con la
5 siguiente estructura:

10

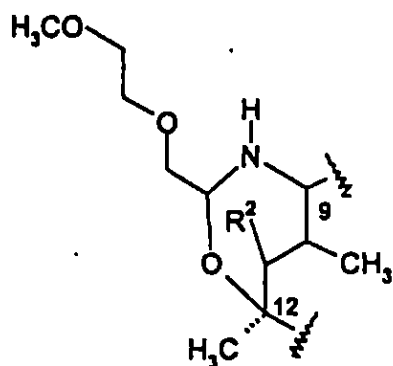


15 En este subconjunto de compuestos, todas las demás variables son como se definieron originalmente.

Realizaciones más específicas de esta invención incluyen compuestos de fórmula 1 en los que R' y X tomados con los átomos intermedios forman un anillo adicional con la
20 siguiente estructura:

25

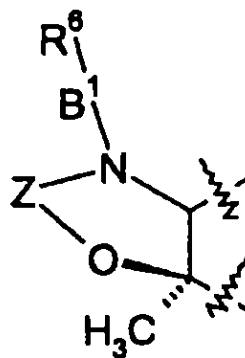
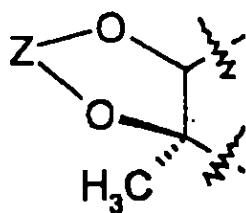
5



En este subconjunto de compuestos, todas las demás variables son como se definieron originalmente.

10 Realizaciones más específicas de esta invención incluyen compuestos de fórmula 1 en los que R^1 y R^2 tomados con los átomos intermedios forman un anillo adicional de una de las siguientes estructuras:

15



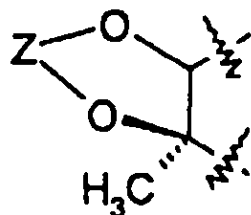
20

en las que Z es CH_2 o $C(=O)$, B^1 se selecciona entre NH , NMe y CH_2 , y R^6 es $(CH_2)_nAr$, en el que n es un entero de 0 a 10. En este subconjunto de compuestos, todas las demás variables son como se definieron originalmente.

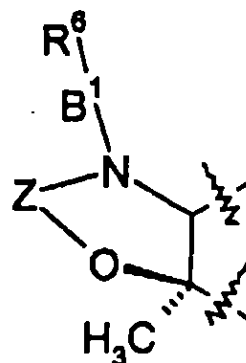
25 Realizaciones más específicas de esta invención incluyen

compuestos de fórmula 1 en los que R^1 y R^2 tomados con los átomos intermedios forman un anillo adicional de una de las siguientes estructuras:

5



10



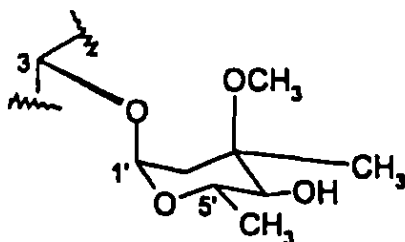
en las que Z es CH_2 o $\text{C}(=\text{O})$, B^1 se selecciona entre NH, NMe y CH_3 , R^6 es $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, y Ar se selecciona entre quinolin-4-ilo, 4-fenilimidazol-1-ilo, imidazo(4,5-b)piridin-3-ilo y 4-piridin-3-il-imidazol-1-ilo. En este subconjunto de
15 compuestos, todas las demás variables son como se definieron originalmente.

Realizaciones más específicas de esta invención incluyen compuestos de fórmula 1 en los que R^3 se selecciona entre O-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH-Ar}$ y $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$. En este subconjunto de
20 compuestos, todas las demás variables son como se definieron originalmente.

Realizaciones más específicas de esta invención incluyen compuestos de fórmula 1 en los que Y se selecciona entre CH_2 , $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}=\text{S}$, $\text{CH}(\text{OR}^8)$, $\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{R}^8)$, $\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{Ar})$, $\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9)$
25 y $\text{CH}(\text{O}(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{Ar})$, en el que n es un entero de 0 a 10.

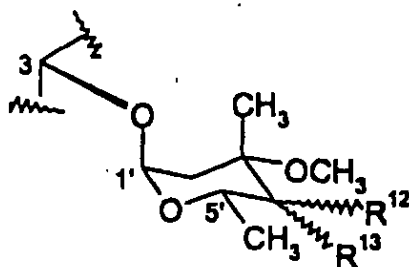
Realizaciones más específicas de esta invención incluyen compuestos de fórmula 1 en los que Y tiene la siguiente estructura:

5



Realizaciones más específicas de esta invención incluyen compuestos de fórmula 1 en los que Y tiene la siguiente estructura:

15



en la que R^{12} es H y R^{13} se selecciona entre OR^8 , $OC(O)R^8$, $OC(CR^aR^b)_nAr$, $OC(O)(CR^aR^b)_nAr$, $OC(O)(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $OC(O)NR^8R^9$, $OC(O)NR^8NR^8R^9$, $OC(O)NR^8(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $OC(O)NR^8NR^8(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, NR^8R^9 , $NR^8(CO)R^8$, $NR^8C(O)NR^8R^9$, $NR^8C(O)OR^8$, $O(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $S(CR^aR^b)_nAr$, $NH(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$ y $NH(CR^aR^b)_nAr$, en los que n es un número entero de 0 a 10, y todas las demás variables son como se definieron originalmente,

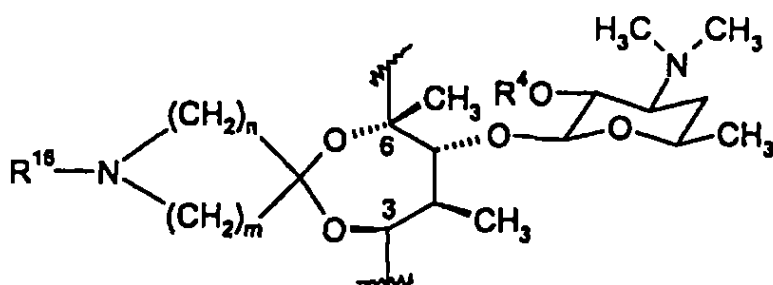
o R^{13} es OH y R^{12} se selecciona entre CH_2N_3 , CH_2NH_2 , $CH_2NR^8(CR^aR^b)_nAr$, $CH_2NR^8R^9$, $CH_2NR^8NR^8R^9$, $CH_2NR^8(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $CH_2NR^8NR^8(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $CH_2NR^8C(O)R^8$, $CH_2NR^8C(O)NR^8R^9$, $CH_2NR^8C(O)OR^8$, $CH_2O(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $CH_2S(CR^aR^b)_nAr$ y $CH_2NH(CR^aR^b)_nAr$, en los que n es un número entero de 0 a 10, y todas las demás variables son como se definieron originalmente,

o R^{13} es OH y R^{12} se selecciona entre H, un alquilo C_1-C_{10} , un alquenilo C_3-C_{10} , un alquinilo C_3-C_{10} , $-C(R^aR^b)-C(R^a)=C(R^b)-Ar$ y $(CR^aR^b)_nAr$, en el que n es un número entero de 0 a 10, en los que uno o dos carbonos de los citados alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente reemplazados por un dirradical seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, un -N-alquilo(C_1-C_6)- y -C(O)- y están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes S, y todas las demás variables son como se definieron originalmente,

o R^{12} y R^{13} , junto con el carbono al que están ligados, pueden formar $-C(O)-$, $-C(=N-OR^8)-$ o $-C(=N-R^8)-$, y todas las demás variables son como se definieron originalmente.

Realizaciones más específicas de esta invención incluyen compuestos de fórmula 1 en los que R^{14} y R^{15} junto con el carbono al que están ligados forman la siguiente estructura:

5



en la que cada n y m es independientemente un entero de 1 a 6, y R^{16} se selecciona entre R^8 , $C(O)R^8$, $C(O)Ar$, $C(O)OR^8$, $(CR^aR^b)_nAr$, $C(O)(CR^aR^b)_nAr$, $C(O)(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $C(O)NR^8R^9$, $C(O)NR^8NR^8R^9$, $C(O)NR^8(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $C(O)NR^8NR^8(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $NR^8NR^8R^9$, $(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$ y $(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, en los que n es un entero de 0 a 10, y todas las demás variables son como se definieron originalmente.

Realizaciones más específicas de esta invención incluyen compuestos de fórmula 1 en los que R^4 es H o Ac. En este subconjunto de compuestos, todas las demás variables son como se definieron originalmente.

Realizaciones más específicas de esta invención incluyen compuestos de fórmula 1 en los que R^5 es H o F. En este subconjunto de compuestos, todas las demás variables son como se definieron originalmente.

Realizaciones más específicas de esta invención incluyen compuestos de fórmula 1A en los que A es H o F. En este

subconjunto de compuestos, todas las demás variables son como se definieron originalmente.

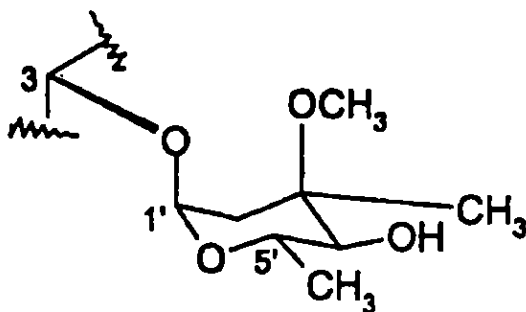
Realizaciones más específicas de esta invención incluyen compuestos de fórmula 1A en los que R^f se selecciona entre H,
5 un -C(O)-imidazolilo, -C(O)OR⁸, -C(O)(CH₂)_nAr, -C(O)NR⁸R⁹ y -C(O)NR⁸NR⁸R⁹, en los que n es un número entero de 0 a 10. En este subconjunto de compuestos, todas las demás variables son como se definieron originalmente.

Realizaciones más específicas de esta invención incluyen
10 compuestos de fórmula 1A en los que R^j se selecciona entre OH, un O-alquilo C₁-C₄, OCH₂CH=CH-Ar y O(CH₂)_nAr, en el que n es un número entero de 0 a 10. En este subconjunto de compuestos, todas las demás variables son como se definieron originalmente.

15 Realizaciones más específicas de esta invención incluyen compuestos de fórmula 1A en los que Y se selecciona entre CH₂, C(O), C=S, CH(OR⁸), CH(OC(O)R⁸), CH(OC(O)Ar), CH(OC(O)NR⁸R⁹) y CH(O(CR^aR^b)_nAr), en los que n es un entero de 0 a 10. En este subconjunto de compuestos, todas las demás
20 variables son como se definieron originalmente.

Realizaciones más específicas de esta invención incluyen compuestos de fórmula 1A en los que Y tiene la siguiente estructura:

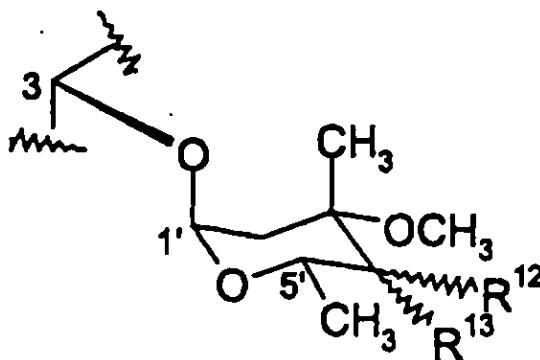
5



En este subconjunto de compuestos, todas las demás variables son como se definieron originalmente.

10 Realizaciones más específicas de esta invención incluyen compuestos de fórmula 1A en los que Y tiene la siguiente estructura:

15



20

en la que R^{12} es H y R^{13} se selecciona entre OR^8 , $OC(O)R^8$, $O(CR^8R^b)_nAr$, $OC(O)(CR^8R^b)_nAr$, $OC(O)(CR^8R^b)_nNR^8(CR^8R^b)_nAr$, $OC(O)NR^8R^9$, $OC(O)NR^8NR^8R^9$, $OC(O)NR^8(CR^8R^b)_nNR^8(CR^8R^b)_nAr$, $OC(O)NR^8NR^8(CR^8R^b)_nNR^8(CR^8R^b)_nAr$, NR^8R^9 , $NR^8(CO)R^8$, $NR^8C(O)NR^8R^9$, $NR^8C(O)OR^8$, $O(CR^8R^b)_nNR^8(CR^8R^b)_nAr$, $S(CR^8R^b)_nAr$,

25

$\text{NH}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{NR}^s(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar}$ y $\text{N}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar}$, en los que n es un número entero de 0 a 10, y todas las demás variables son como se definieron originalmente,

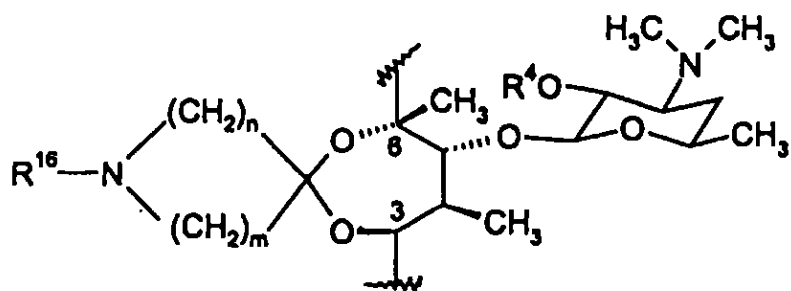
o R^{13} es OH y R^{12} se selecciona entre CH_2N_3 , CH_2NH_2 ,
 5 $\text{CH}_2\text{NR}^s(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar}$, $\text{CH}_2\text{NR}^s\text{R}^9$, $\text{CH}_2\text{NR}^s\text{NR}^s\text{R}^9$, $\text{CH}_2\text{NR}^s(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{NR}^s(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar}$,
 $\text{CH}_2\text{NR}^s\text{NR}^s(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{NR}^s(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar}$, $\text{CH}_2\text{NR}^s\text{C}(\text{O})\text{R}^s$, $\text{CH}_2\text{NR}^s\text{C}(\text{O})\text{NR}^s\text{R}^9$,
 $\text{CH}_2\text{NR}^s\text{C}(\text{O})\text{OR}^s$, $\text{CH}_2\text{O}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{NR}^s(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar}$, $\text{CH}_2\text{S}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar}$ y
 $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar}$, en los que n es un número entero de 0 a 10,
 y todas las demás variables son como se definieron
 10 originalmente,

o R^{13} es OH y R^{12} se selecciona entre H, un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$,
 un alquenilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, un alquinilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, $-\text{C}(\text{R}^a\text{R}^b)-\text{C}(\text{R}^a)=\text{C}(\text{R}^b)-\text{Ar}$
 y $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar}$, en el que n es un número entero de 0 a 10, en
 los que uno o dos carbonos de los citados alquilo, alquenilo
 15 y alquinilo están opcionalmente reemplazados por un
 dirradical seleccionado independientemente entre -O-, -S-,
 -S(O)-, -S(O)₂-, un -N-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$)- y -C(O)- y están
 opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes
 seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes
 20 S, y todas las demás variables son como se definieron
 originalmente;

o R^{12} y R^{13} , junto con el carbono al que están ligados,
 pueden formar $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^s)$ o $-\text{C}(=\text{N}-\text{R}^s)$, y todas las
 demás variables son como se definieron anteriormente.

25 Realizaciones más específicas de esta invención incluyen

5



15

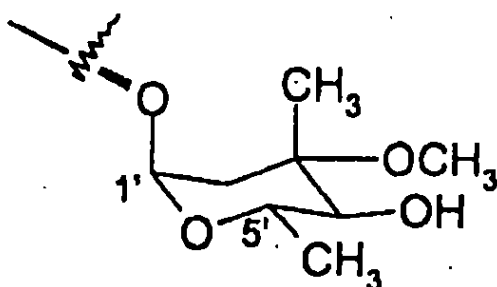
20

25

Los ejemplos de compuestos preferidos de esta invención incluyen los siguientes compuestos:

el compuesto de fórmula 1 en el que R¹ es OH, R² es OH, A es F, X se selecciona entre -C(O)-, -CH₂NH-, -CH₂NMe-,
5 -NHCH₂-, -N(Me)CH₂-, -CH(NH₂)-, -C(=N-OMe)- y -C(=N-OCH₂O(CH₂)₂OMe)-, R⁴ es H, R⁵ es H e Y es CH(O-cladinosa),
representando O-cladinosa la siguiente estructura:

10



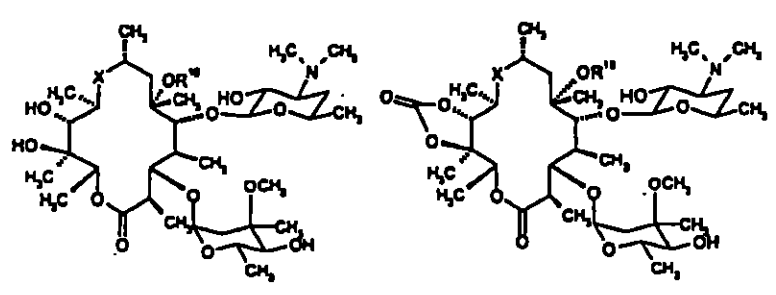
15 el compuesto de fórmula 1 en el que R¹ y R² forman juntos -OC(O)O-, A es F, X se selecciona entre -C(O)-, -CH₂NH-, -CH₂NMe-, -NHCH₂-, -N(Me)CH₂-, -CH(NH₂)-, -C(=N-OMe)- y -C(=N-OCH₂O(CH₂)₂OMe)-, R³ es OH, R⁴ es OH e Y es CH(O-cladinosa),

el compuesto de fórmula 1 en el que R¹ y R² forman juntos
20 -OCH₂O-, A es F, X se selecciona entre -C(O)-, -CH₂NH-, -CH₂NMe-, -NHCH₂-, -N(Me)CH₂-, -CH(NH₂)-, -C(=N-OMe)- y -C(=N-OCH₂O(CH₂)₂OMe)-, R⁴ es H, R⁵ es H e Y es CH(O-cladinosa),

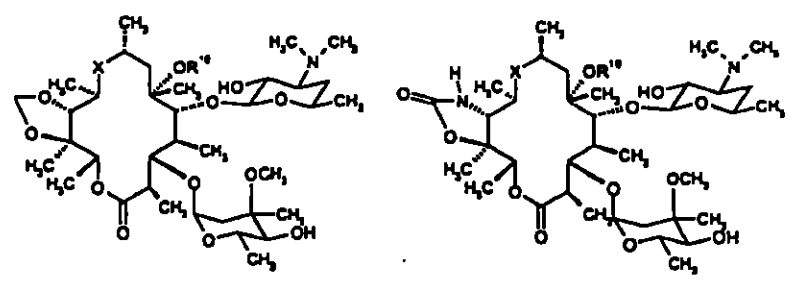
compuestos de las siguientes fórmulas:

25

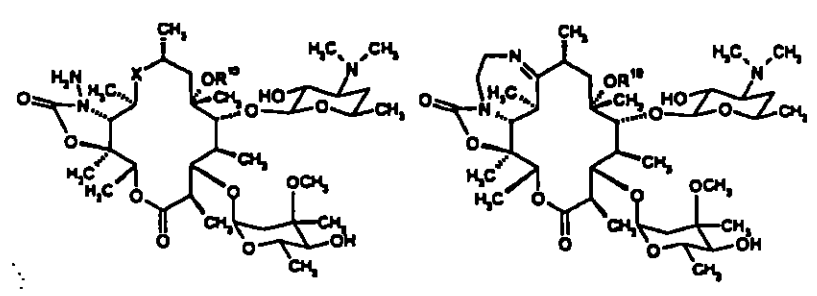
5



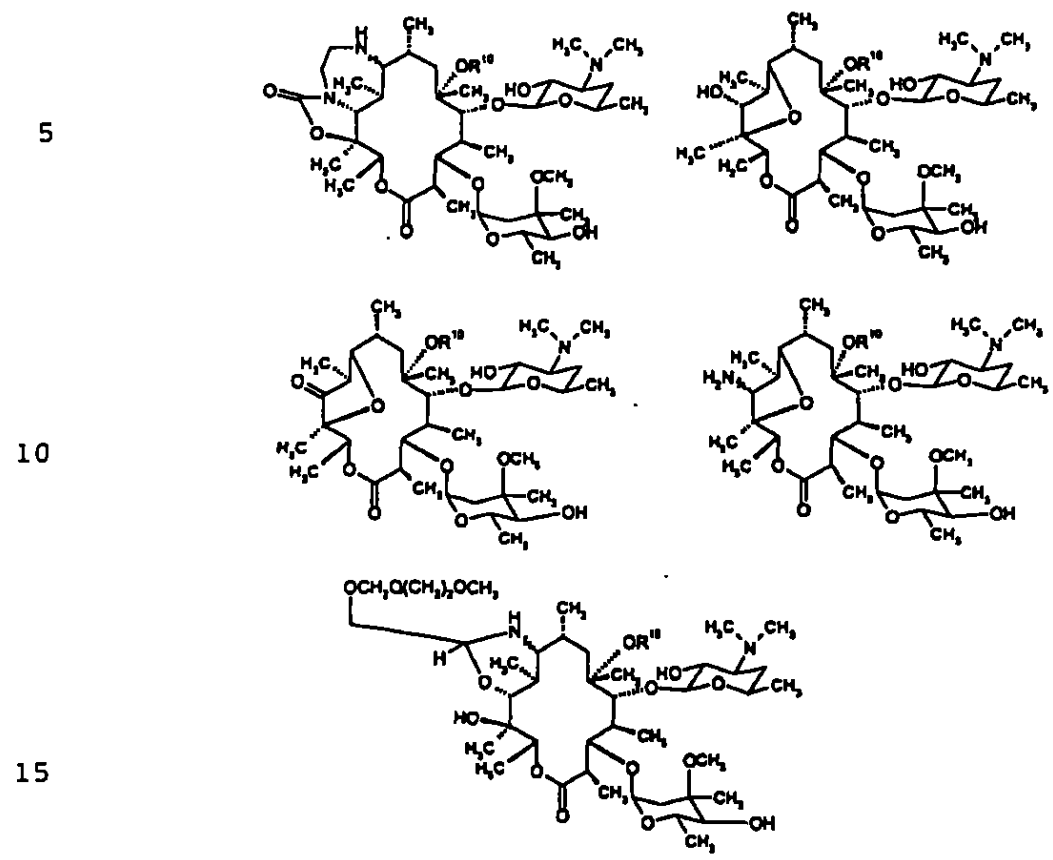
10



15



20

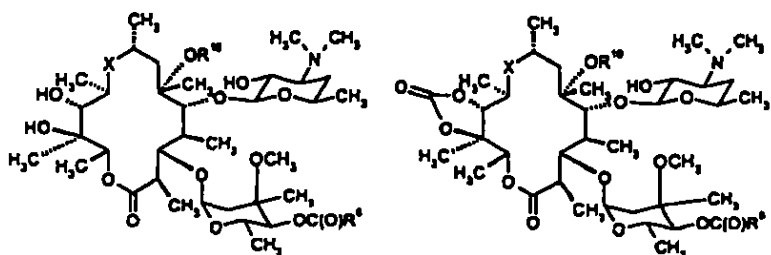


49

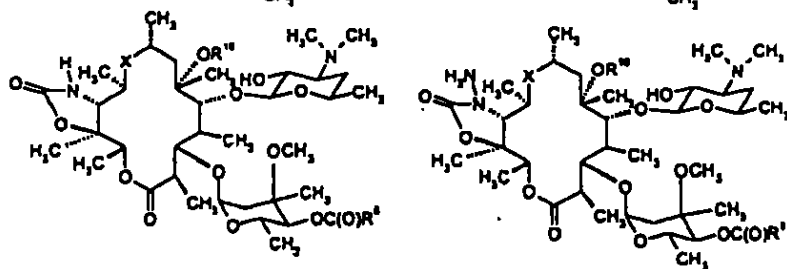
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(5-quinolilo), $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(5-quinolilo), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-bencimidazolilo), $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-bencimidazolilo), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(8-quinolilo), $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(8-quinolilo), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-piridilo) y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-quinolilo),

5 compuestos de las siguientes fórmulas:

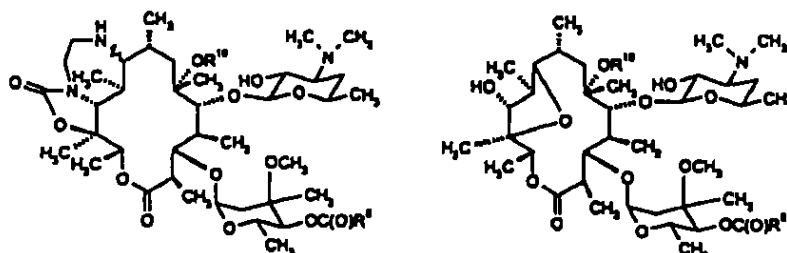
10



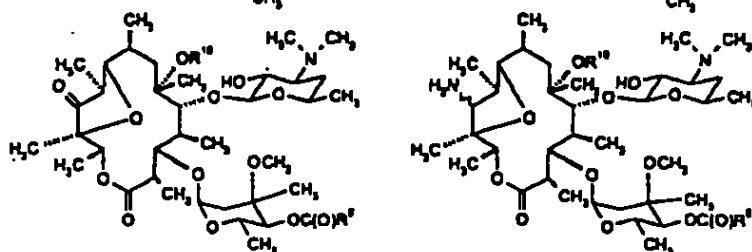
15



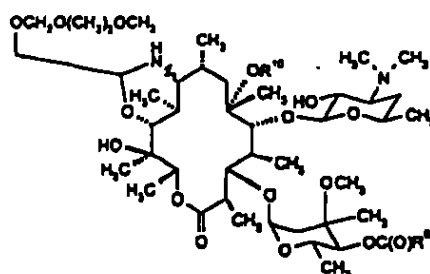
5



10



15



en las que X se selecciona entre $-C(O)-$, $-CH_2NH-$,
 20 $-CH_2NMe-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$, $-CH(NH_2)-$, $-C(=N-OMe)-$ y $-C(=N-$
 $OCH_2O(CH_2)_2OMe)-$,

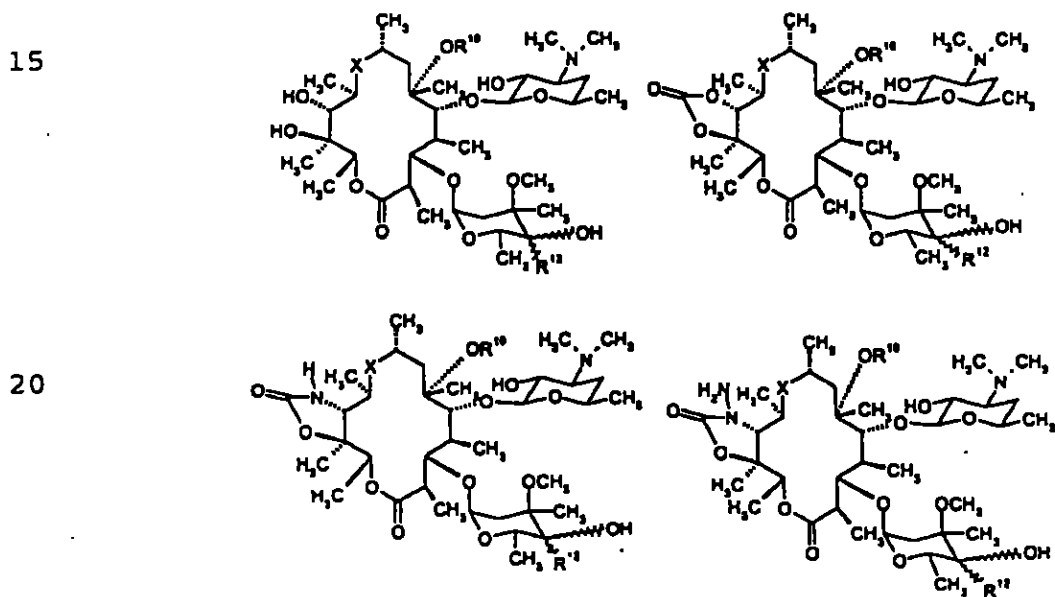
R^{10} se selecciona entre Et, n-Pr, ciclopropilo,
 ciclobutilo, $COCH_3$, $CH_2CH_2CH_2-(4\text{-piridilo})$, $CH_2CH=CH_2-(4\text{-}$
 piridilo), $CH_2CH_2CH_2-(4\text{-quinolilo})$, $CH_2CH=CH-(4\text{-quinolilo})$,
 25 $CH_2CH_2CH_2-(5\text{-quinolilo})$, $CH_2CH=CH-(5\text{-quinolilo})$, $CH_2CH_2CH_2-(4\text{-}$

bencimidazolilo), $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-bencimidazolilo), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(8-quinolilo), $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(8-quinolilo), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-piridilo) y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-quinolilo),

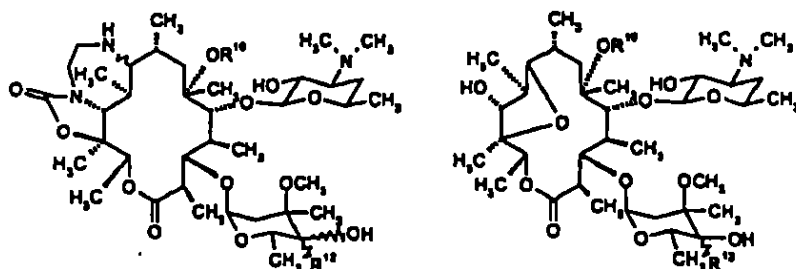
R^8 se selecciona entre $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{Ar}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2\text{Ar}$,
5 $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{Ar}$ y $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2\text{Ar}$, y

Ar se selecciona entre fenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, quinolin-4-ilo, 7-metoxiquinolin-4-ilo, 4-fenilimidazol-1-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 4-piridin-3-il-imidazol-1-ilo, imidazo(4,5-b)piridin-3-ilo,
10 ilo, 2-feniltiazol-5-ilo, 2-piridin-3-il-tiazol-4-ilo y bencimidazol-1-ilo,

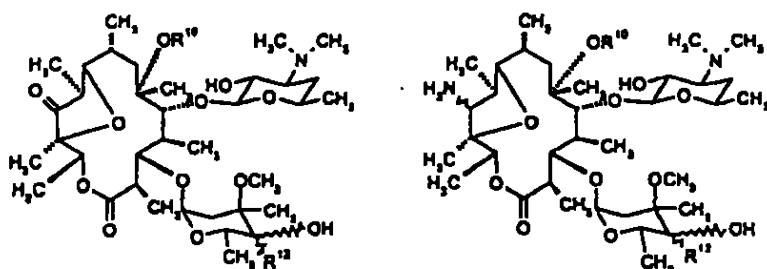
compuestos de las siguientes fórmulas:



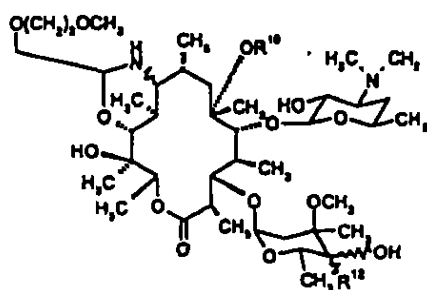
5



10



15



20

en las que X se selecciona entre $-C(O)-$, $-CH_2NH-$,
 $-CH_2NMe-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$, $-CH(NH_2)-$, $-C(=N-OMe)-$ y $-C(=N-$
 $OCH_2O(CH_2)_2OMe)-$,

R^{10} se selecciona entre Et, n-Pr, ciclopropilo,
 25 ciclobutilo, $COCH_3$, $CH_2CH_2CH_2-(4\text{-piridilo})$, $CH_2CH=CH_2-(4-$

piridilo), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-quinolilo), $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-quinolilo),
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(5-quinolilo), $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(5-quinolilo), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-
 bencimidazolilo), $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-bencimidazolilo), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(8-
 quinolilo), $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(8-quinolilo), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-piridilo)
 5 y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-quinolilo),

R^{12} se selecciona entre H, Me, Et, propilo, ciclopropilo,
 ciclobutilo, CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHMe , CH_2NHET , $\text{CH}_2\text{NH-n-pr}$, CH_2NH -
 ciclopropilo, CH_2NH -isopropilo, $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$,
 $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2\text{Ar}$ y $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{Ar}$, y

10 Ar se selecciona entre fenilo, 2-metoxifenilo, 4-
 metoxifenilo, quinolin-4-ilo, 7-metoxiquinolin-4-ilo, 4-
 fenilimidazol-1-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-
 ilo, 4-piridin-3-il-imidazol-1-ilo, imidazo(4,5-b)piridin-3-
 ilo, 2-feniltiazol-5-ilo, 2-piridin-3-il-tiazol-4-ilo y
 15 bencimidazol-1-ilo,

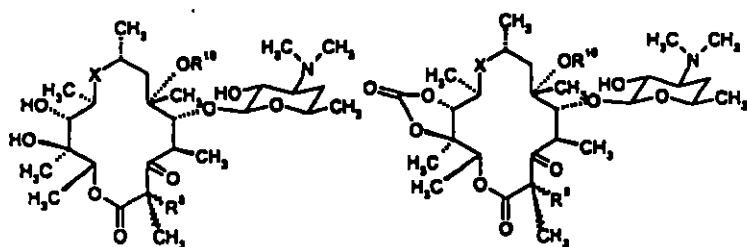
compuestos de las siguientes fórmulas:

20

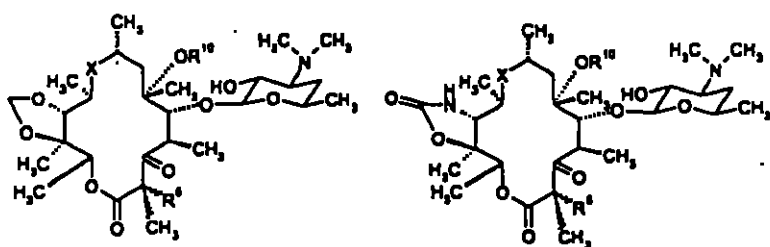
25

45

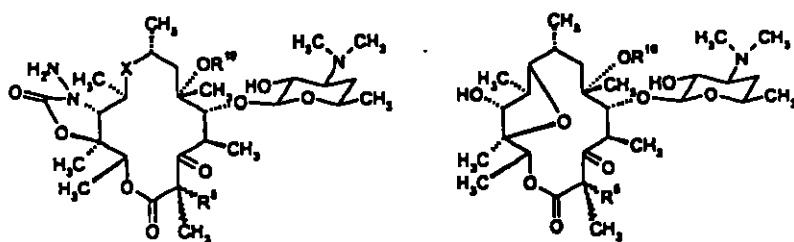
5



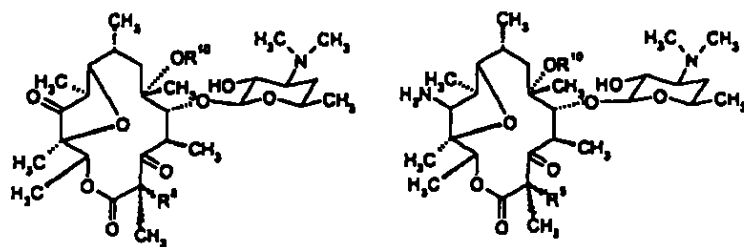
10



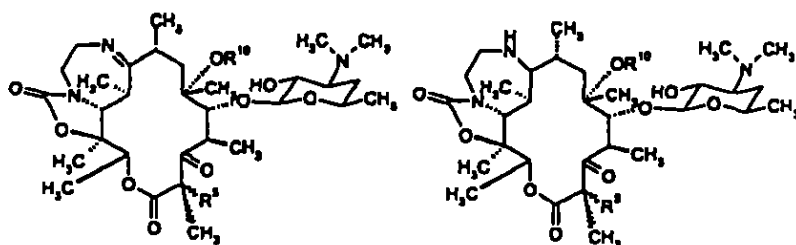
15



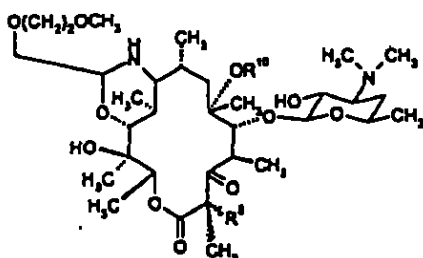
5



10



15



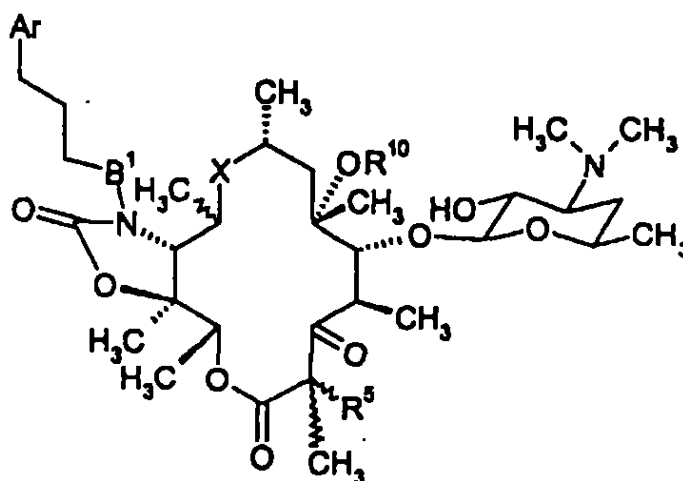
en los que R^{10} se selecciona entre Et, n-Pr,
 20 ciclopropilo, ciclobutilo, COCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ - (4-piridilo),
 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ - (4-piridilo), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ - (4-quinolilo), $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ - (4-
 quinolilo), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ - (5-quinolilo), $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ - (5-quinolilo),
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ - (4-bencimidazolilo), $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ - (4-bencimidazolilo),
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ - (8-quinolilo), $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ - (8-quinolilo), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ - (4-
 25 piridilo) y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ - (4-quinolilo),

R^5 es H o F, y

X se selecciona entre $-C(O)-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2NMe-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$, $-CH(NH_2)-$, $-C(=N-OMe)-$ y $-C(=N-OCH_2O(CH_2)_2OMe)-$,
compuestos de la siguiente fórmula:

5

10



15

en la que B^1 se selecciona entre NH, O y CH_2 ,

X se selecciona entre $-C(O)-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2NMe-$, $-NHCH_2-$, $-N(Me)CH_2-$, $-CH(NH_2)-$, $-C(=N-OMe)-$ y $-C(=N-OCH_2O(CH_2)_2OMe)-$,

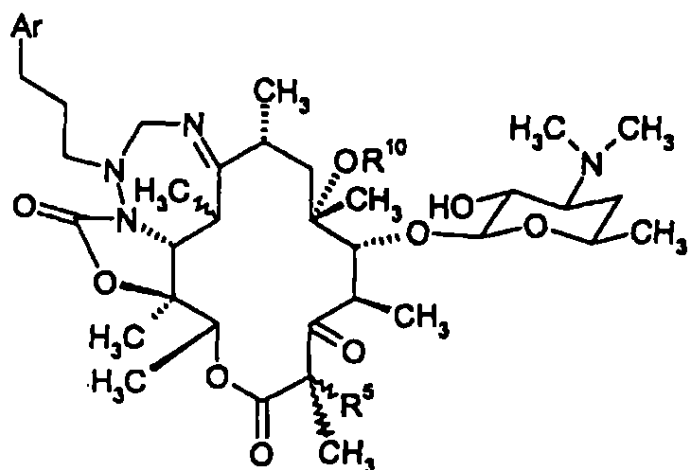
R^5 es H o F, y

Ar se selecciona entre quinolin-4-ilo, 7-metoxiquinolin-4-ilo, 4-fenilimidazol-1-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 4-piridin-3-il-imidazol-1-ilo, fenilo, imidazo(4,5-b)piridin-3-ilo, 2-feniltiazol-5-ilo, 2-piridin-3-il-tiazol-4-ilo y bencimidazol-1-ilo,

compuestos de la siguiente fórmula:

25

5



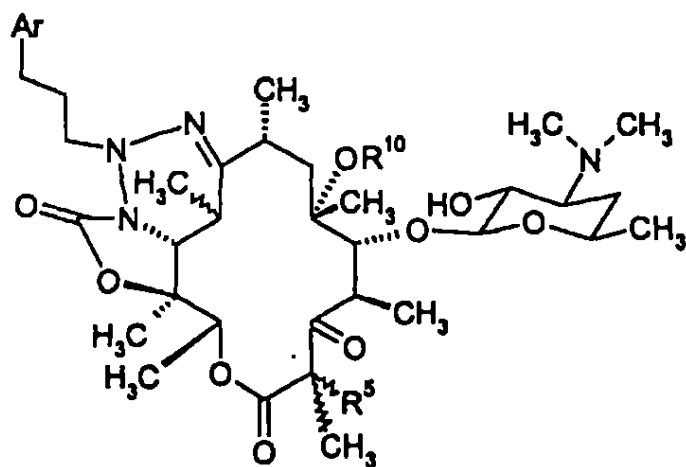
10 en la que Ar se selecciona entre quinolin-4-ilo, 7-metoxiquinolin-4-ilo, 4-fenilimidazol-1-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 4-piridin-3-il-imidazol-1-ilo, fenilo, imidazo(4,5-b)piridin-3-ilo, 2-feniltiazol-5-ilo, 2-piridin-3-il-tiazol-4-ilo y bencimidazol-1-ilo, y

15

R^5 es H o F,

compuestos de la siguiente fórmula:

20

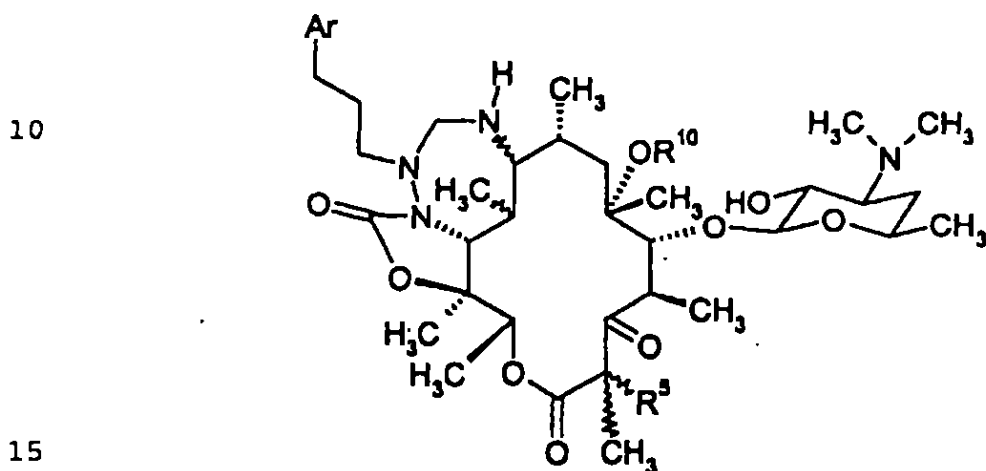


25

en la que Ar se selecciona entre quinolin-4-ilo, 7-metoxiquinolin-4-ilo, 4-fenilimidazol-1-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 4-piridin-3-il-imidazol-1-ilo, fenilo, imidazo(4,5-b)piridin-3-ilo, 2-feniltiazol-5-ilo, 2-
5 piridin-3-il-tiazol-4-ilo y bencimidazol-1-ilo, y

R^5 es H o F,

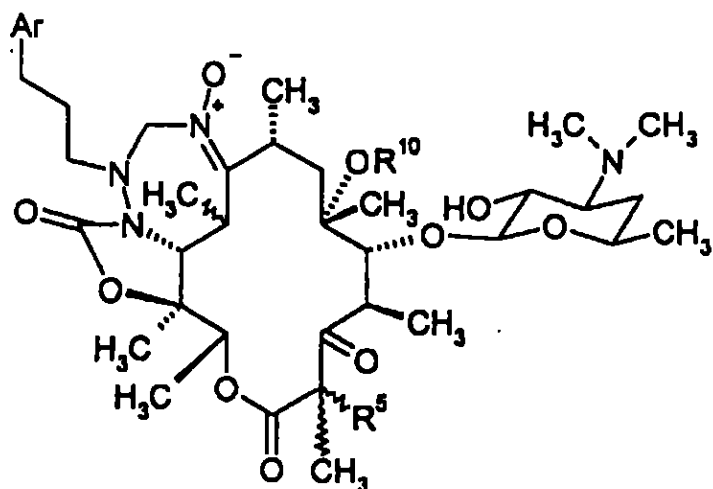
compuestos de la siguiente fórmula:



en la que Ar se selecciona entre quinolin-4-ilo, 7-metoxiquinolin-4-ilo, 4-fenilimidazol-1-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 4-piridin-3-il-imidazol-1-ilo, fenilo, imidazo(4,5-b)piridin-3-ilo, 2-feniltiazol-5-ilo, 2-
20 piridin-3-il-tiazol-4-ilo y bencimidazol-1-ilo, y

R^5 es H o F,

compuestos de la siguiente fórmula:



10

en la que Ar se selecciona entre quinolin-4-ilo, 7-
 metoxiquinolin-4-ilo, 4-fenilimidazol-1-ilo, piridin-4-ilo,
 piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 4-piridin-3-il-imidazol-1-ilo,
 fenilo, imidazo(4,5-b)piridin-3-ilo, 2-feniltiazol-5-ilo, 2-
 15 piridin-3-il-tiazol-4-ilo y bencimidazol-1-ilo, y

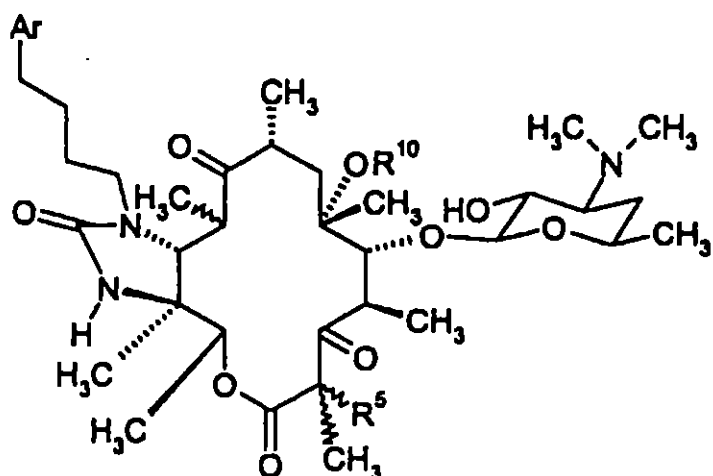
R^5 es H o F,

compuestos de la siguiente fórmula:

20

25

5

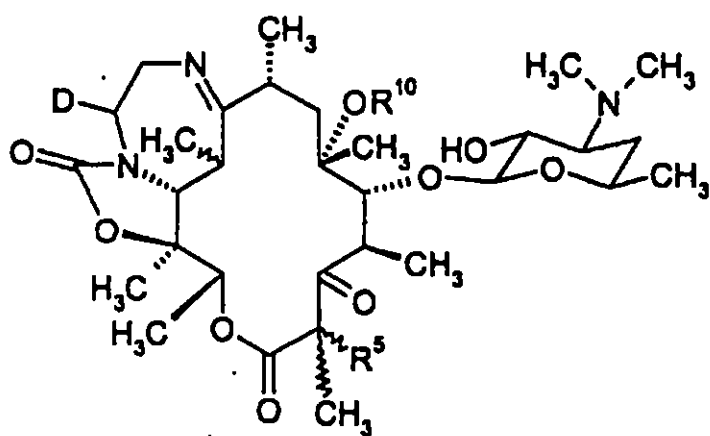


10 en la que Ar se selecciona entre quinolin-4-ilo, 7-metoxiquinolin-4-ilo, 4-fenilimidazol-1-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 4-piridin-3-il-imidazol-1-ilo, fenilo, imidazo(4,5-b)piridin-3-ilo, 2-feniltiazol-5-ilo, 2-piridin-3-il-tiazol-4-ilo y bencimidazol-1-ilo, y

15 R^5 es H o F,

compuestos de la siguiente fórmula:

20



25

en la que R^5 es H o F,

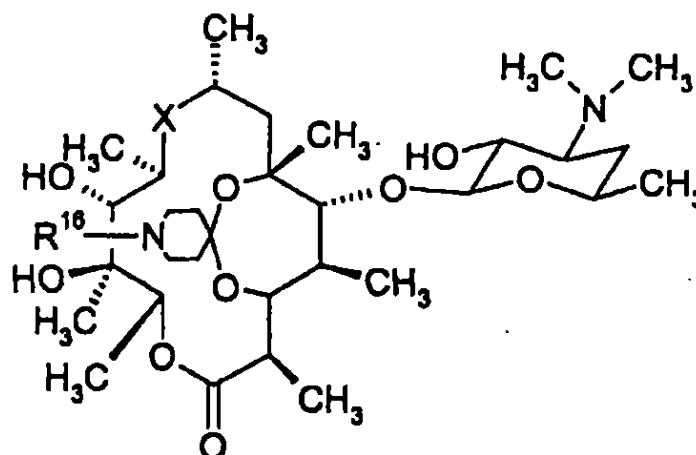
D se selecciona entre CH_2Ar , CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{Ar}$, CH_2OH , $(\text{CH}_2)_3\text{Ar}$, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ar}$, $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{Ar}$, $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{Ar}$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{Ar}$ y $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{-Ar}$, y

Ar se selecciona entre quinolin-4-ilo, 7-metoxiquinolin-4-ilo, 4-fenilimidazol-1-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 4-piridin-3-il-imidazol-1-ilo, fenilo, imidazo(4,5-b)piridin-3-ilo, 2-feniltiazol-5-ilo, 2-piridin-3-il-tiazol-4-ilo y bencimidazol-1-ilo,

compuestos de la siguiente fórmula:

10

15



en la que R^{16} se selecciona entre H, Me, Et, n-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, $\text{C}(\text{O})\text{Me}$, $\text{C}(\text{O})\text{Ar}$, $\text{C}(\text{O})\text{OMe}$, $(\text{CH}_2)_3\text{Ar}$, $(\text{CH}_2)_3\text{Ar}$, $(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2\text{Ar}$ y $(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{Ar}$, y

Ar se selecciona entre quinolin-4-ilo, 7-metoxiquinolin-4-ilo, 4-fenilimidazol-1-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 4-piridin-3-il-imidazol-1-ilo, fenilo, imidazo(4,5-b)piridin-3-ilo, 2-feniltiazol-5-ilo, 2-piridin-

3-il-tiazol-4-ilo y bencimidazol-1-ilo,

el compuesto de fórmula 1A en el que R' es H o -C(O)-imidazolilo, A es H o F, R³ se selecciona entre OH, OEt, O-ciclopropilo y O-n-propilo, R⁴ se selecciona entre H, Ac y
5 trimetilsililo, R⁵ es H o F, e Y se selecciona entre CH(O-cladinosa), CH(O-(4''-O-acetil)-cladinosa), CH(OH), C=O y CH(OAc).

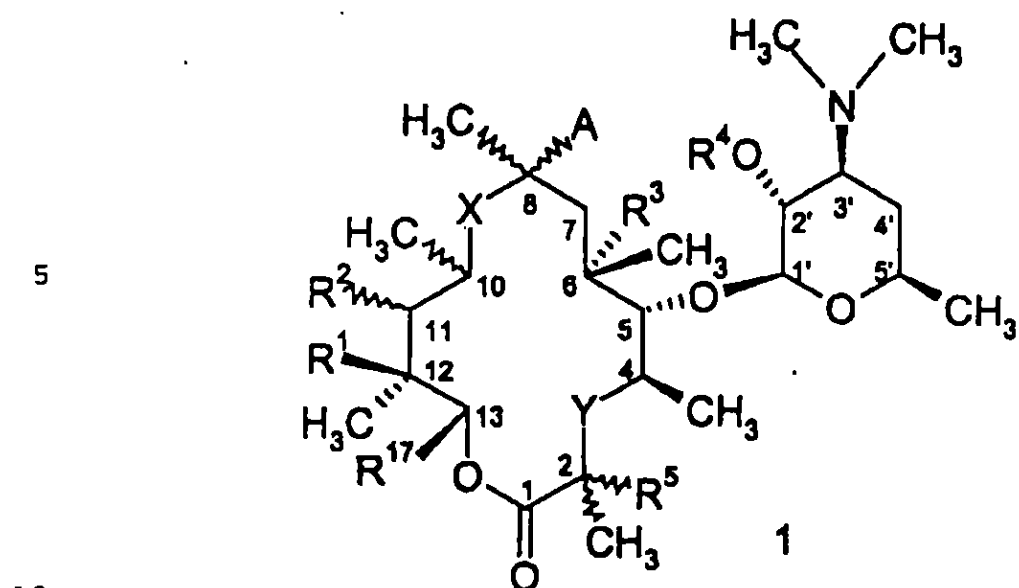
Ciertos compuestos de fórmulas 1 y 1A pueden contener uno o más carbonos asimétricos y pueden por lo tanto existir
10 en formas isoméricas diferentes. Esta invención incluye todos los enantiómeros individuales y diastereoisómeros individuales puros de los compuestos de fórmulas 1 y 1A y mezclas que comprenden cualquier combinación de estos isómeros. Cada carbono estereogénico puede estar en la
15 configuración R o S. En particular, la invención incluye ambas configuraciones R y S de C-2, C-8, C-9, C-10 y C-11 del anillo macrólido de fórmula 1. La invención incluye también todas las configuraciones E y Z de los compuestos de fórmulas 1 y 1A y mezclas de éstos. Aunque pueden describirse
20 compuestos específicos dados como ejemplos en esta solicitud con una configuración estereoquímica particular, también están comprendidos los compuestos con la estereoquímica opuesta en cualquier centro quiral dado o mezclas de éstos. Los compuestos de fórmulas 1 y 1A pueden existir además como
25 tautómeros. Esta invención incluye todos los tautómeros puros

69
y mezclas de éstos. La invención incluye los usos de cualquiera de los compuestos o mezclas de compuestos anteriores.

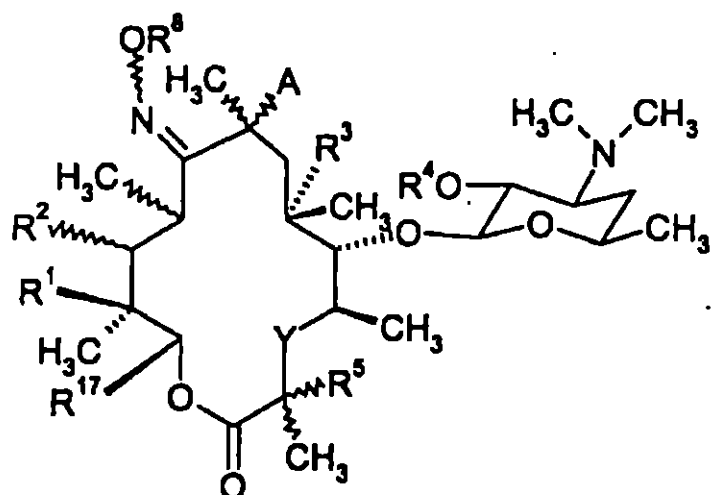
Los compuestos de esta invención pueden modificarse mediante funcionalidades apropiadas para potenciar las propiedades biológicas selectivas. Esta invención incluye todos los derivados o promedicamentos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmulas 1 y 1A. Esta invención incluye también todas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmulas 1 y 1A.

La presente invención incluye todas las formas isotópicamente marcadas de los compuestos de fórmulas 1 y 1A, y sales farmacéuticamente aceptables de éstas. Dichos compuestos isotópicamente marcados son útiles como herramientas de investigación o diagnóstico.

La invención se refiere también a procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula 1.

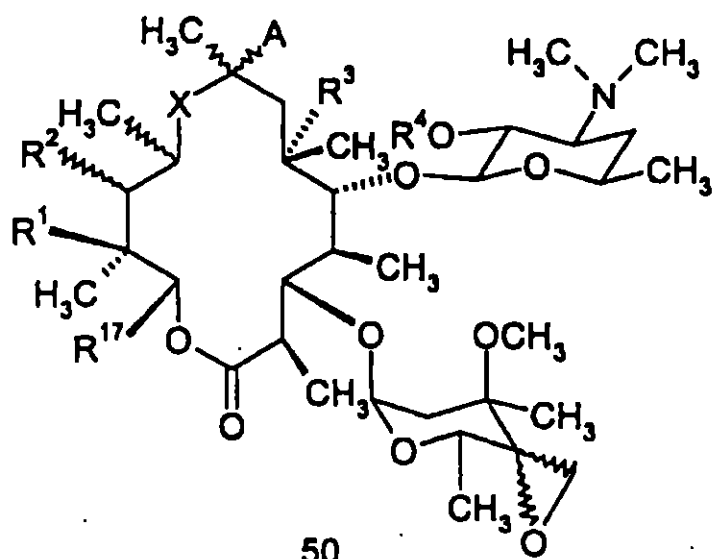


Uno de dichos procedimientos comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula 3, en el que R⁶ es hidrógeno, con cloruro de mesilo o cloruro de mesilo y una base como DBU, piridina o trietilamina.



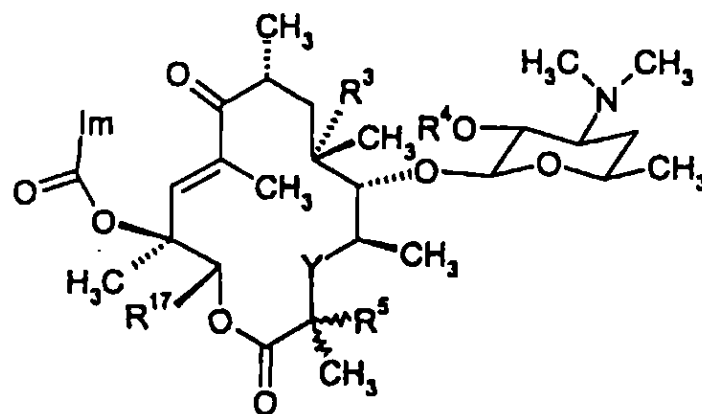
3

Otro procedimiento comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula 50 con un nucleófilo apropiado en presencia de un ácido para abrir el radical epóxido en la posición 4''.



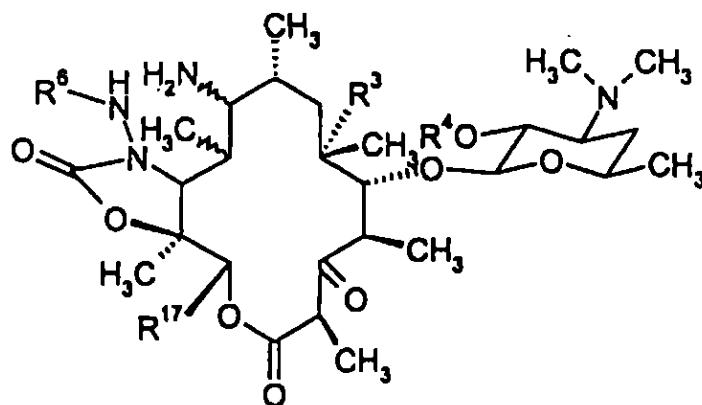
50

Otro procedimiento comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula 63 con $R^6B^1NH_2$ o $NH_2C(D)(E)C(F)(G)NH_2$.



63

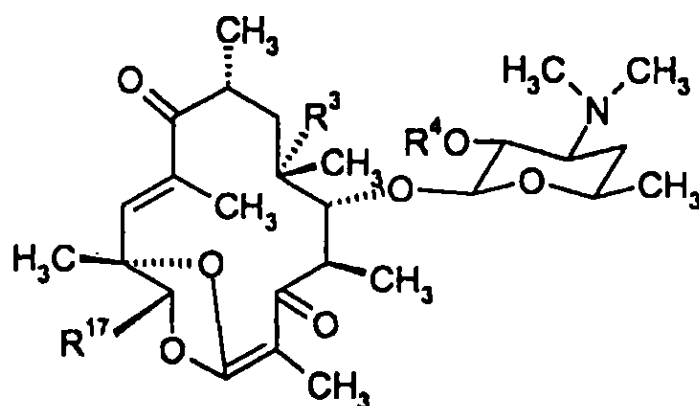
Otro procedimiento comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula 69 con $C(D)(E)(O)$ en presencia de un ácido como ácido acético.



69

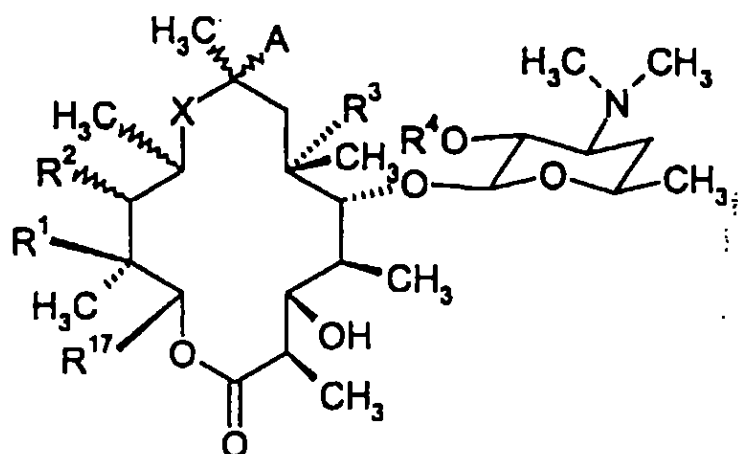
Otro procedimiento comprende el tratamiento de un

compuesto de fórmula 82 con un reactante azida como TMS-N₃ en presencia de un ácido de Lewis.



82

Otro procedimiento comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula 87 con R¹⁴R¹⁵C(O) en presencia de un ácido como ácido para-toluenosulfónico.



87

La presente invención se refiere también a una

composición farmacéutica para el tratamiento de una infección bacteriana o protozoaria, o un trastorno relacionado con una infección bacteriana o protozoaria. Esta composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva
5 de un compuesto de fórmula 1 o 1A, o una sal, promedicamento o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender uno o más agentes adicionales con un efecto antibiótico u otro efecto terapéutico o
10 profiláctico.

La presente invención incluye además un procedimiento de tratamiento de una infección bacteriana o protozoaria, o un trastorno relacionado con una infección bacteriana o protozoaria en humanos, otros mamíferos, peces o aves
15 necesitados de dicho tratamiento. Los procedimientos de la presente invención comprenden la administración al citado humano, otro mamífero, pez o ave de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 1 o 1A, o una sal, promedicamento o solvato farmacéuticamente
20 aceptable de éste, o una composición farmacéutica que comprenda el compuesto como se define anteriormente. Esta invención contempla procedimientos de tratamiento en los que los compuestos de la presente invención se administran como un agente único o en combinación con otros agentes
25 terapéuticos.

Los pacientes que pueden tratarse con los compuestos de fórmulas 1 y 1A, sales, solvatos y promedicamentos de éste farmacéuticamente aceptables, o formulaciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, incluyen mamíferos 5 (particularmente humanos), peces y aves que sufren infecciones causadas por diversos microorganismos, incluyendo bacterias gram-positivas y gram-negativas.

Como se utiliza en la presente, a menos que se indique otra cosa, el término "infección(es)" incluye "infección(es) 10 bacteriana(s)", "infección(es) protozoaria(s)" y "trastornos relacionados con infecciones bacterianas o infecciones protozoarias". Estos términos incluyen infecciones bacterianas e infecciones protozoarias que tienen lugar en mamíferos, peces y aves, así como trastornos relacionados con 15 infecciones bacterianas o infecciones protozoarias que pueden tratarse o prevenirse mediante la administración de los compuestos de la presente invención. Dichas infecciones bacterianas, infecciones protozoarias y trastornos relacionados con dichas infecciones bacterianas y 20 protozoarias incluyen las siguientes: neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, tonsilitis y mastoiditis relacionadas con la infección por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, 25 *S. epidermidis*, *S. hameolyticus* o *Peptostreptococcus spp.*.

faringitis, fiebre reumática y glomerulonefritis relacionadas con la infección por *Streptococcus pyogenes*, grupos C y G de estreptococos, *Clostridium diphtheriae*, *Corynebacterium diphtheriae* o *Actinobacillus haemolyticum*, infecciones del

5 tracto respiratorio relacionadas con la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Chlamydia pneumoniae*, infecciones de la sangre y tejidos, incluyendo endocarditis y osteomielitis, causadas por *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E.*

10 *faecalis*, *E. faecium* o *E. durans*, incluyendo cepas resistentes a antibacterianos conocidos como, pero no limitándose a, betalactamas, vancomicina, aminoglicósidos, quinolonas, cloranfenicol, tetraciclinas y macrólidos, infecciones y abscesos en la piel y tejidos blandos sin

15 complicaciones, y fiebre puerperal relacionadas con la infección por *Staphylococcus aureus*, estafilococos positivos a la coagulasa, (es decir, *S. epidermis*, *S. hemolyticus*, etc), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, grupos C-F de estreptococos (estreptococos de colonia

20 mínima), estreptococos viridans, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium spp.* o *Bartonella henselae*, infecciones agudas sin complicaciones del tracto urinario relacionadas con la infección por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, especies de estafilococos

25 negativas a la coagulasa o *Enterococcus spp.*, uretritis y

cervicitis, enfermedades de transmisión sexual relacionadas con la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum* o *Neisseria gonorrhoeae*, enfermedades de toxinas relacionadas

5 con la infección por *S. aureus* (intoxicación alimentaria y síndrome de shock tóxico) o estreptococos de grupos A, B y C, úlceras relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*, síndromes febriles sistémicos relacionados con la infección por *Borrelia recurrentis*, enfermedad de Lyme

10 relacionada con la infección por *Borrelia burgdorferi*, conjuntivitis, queratitis y dacrocistitis relacionadas con la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* o *Listeria spp.*, enfermedad del complejo extendido de

15 *Mycobacterium avium* (MAC) relacionado con la infección por *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare*, infecciones causadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *M. paratuberculosis*, *M. kansaii* o *M. chelonae*, gastroenteritis relacionada con la infección por

20 *Campylobacter jejuni*, protozoos intestinales relacionados con la infección por *Cryptosporidium spp.*, infección odontogénica relacionada con la infección por estreptococos viridans, tos persistente relacionada con la infección por *Bordetella pertussis*, gangrena gaseosa relacionada con la infección por

25 *Clostridium perfringens* o *Bacteroides spp.*, y aterosclerosis

o trastornos cardiovasculares relacionados con la infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*. Las infecciones bacterianas e infecciones protozoarias y trastornos relacionados con dichas infecciones, que pueden

5 tratarse o prevenirse en animales incluyen las siguientes: trastorno respiratorio bovino relacionado con la infección por *P. haemolytica*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis* o *Bordetella spp.*, trastorno entérico vacuno relacionado con la infección por *E. coli* o protozoos (es decir coccidia,

10 criptosporidia, etc.), mastitis de las vacas lecheras relacionada con la infección por *S. aureus*, *Strep. uberis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Klebsiella spp.*, *Corynebacterium* o *Enterococcus spp.*, trastornos respiratorios del cerdo relacionados con la

15 infección por *A. pleuro*, *P. multocida* o *Mycoplasma spp.*, trastornos entéricos del cerdo relacionados con la infección por *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella* o *Serpulina hyodysenteriae*, sepsis de pezuña vacuna relacionada con la infección por *Fusobacterium spp.*, metritis vacuna relacionada

20 con la infección por *E. coli*, verrugas pilosas vacunas relacionadas con la infección por *Fusobacterium necrophorum* o *Bacteroides nodosus*, ojo rojo vacuno relacionado con la infección por *Moraxella bovis*, aborto prematuro vacuno relacionado con la infección por protozoos (es decir,

25 neosporio), infección del tracto urinario en perros y gatos

73

relacionados con la infección por *E. coli*, infecciones de piel y tejido blando en perros y gatos relacionadas con la infección por *S. epidermidis*, *S. intermedius*, *Staphylococcus* o *P. multocida* negativos a la coagulasa e infecciones bucales o dentales en perros y gatos relacionadas con la infección por *Alcaligenes spp.*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Enterobacter spp.*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas* o *Prevotella*. Otras infecciones bacterianas, infecciones protozoarias y trastornos relacionados con las infecciones bacterianas o protozoarias que pueden tratarse o prevenirse según el procedimiento de la presente invención se refieren en J.P. Sanford et al., "The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy", 26ª edición (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

15

Descripción detallada de la invención

La presente invención comprende nuevos compuestos de fórmulas 1 y 1A y sales, promedicamentos y solvatos de éstos farmacéuticamente aceptables que son agentes antibacterianos y/o antiprotozoarios. La presente invención comprende además procedimientos de preparación de los compuestos reivindicados, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y procedimientos de tratamiento utilizando los compuestos y composiciones.

25 En las estructuras químicas descritas en la presente,

una línea ondulada indica que la estereoquímica del centro quiral al que está conectada la línea ondulada es una configuración R o S, cuando la línea ondulada está conectada a un átomo de carbono. En el compuesto de fórmula 1, las 5 líneas onduladas en las posiciones 2, 8, 10 y 11 del anillo macrólido indican que estos carbonos tienen la configuración R o S. Una línea ondulada conectada a un nitrógeno de oxima indica que la geometría de la oxima está en una configuración E o Z.

10 El término "halo", como se utiliza en la presente, a menos que se indique otra cosa, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. Los grupos halo preferidos son flúor, cloro y bromo.

El término "alquilo", como se utiliza en la presente, 15 a menos que se indique otra cosa, incluye radicales hidrocarburo monovalentes saturados con restos lineales, cíclicos o ramificados, o una combinación de los restos anteriores. El citado grupo alquilo puede incluir uno o dos dobles o triples enlaces. Para cicloalquilos, se requieren 20 al menos tres átomos de carbono en el citado grupo alquilo. Los citados cicloalquilos pueden incluir radicales alquilo mono o policíclicos. Ejemplos de radicales alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 25 pentilo, isoamilo, n-hexilo, ciclohexilo, adamantilo,

norbornilo y similares.

El término "alquenilo", como se utiliza en la presente, a menos que se indique otra cosa, incluye radicales hidrocarburo alifáticos mono o poliinsaturados de cadena lineal o cadena ramificada que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos de radicales alquenilo incluyen, pero no están limitados a, etenilo, E- y Z-propenilo, isopropenilo, E- y Z-butenilo, E- y Z-isobutenilo, E- y Z-pentenilo, E- y Z-hexenilo, E,E-, E,Z-, Z,E- y Z,Z-hexadienilo y similares.

El término "alquinilo", como se utiliza en la presente, a menos que se indique otra cosa, incluye radicales hidrocarburo alifáticos mono o poliinsaturados de cadena lineal o cadena ramificada que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos de radicales alquinilo incluyen, pero no están limitados, a etinilo, E- y Z-propinilo, isopropinilo, E- y Z-butinilo, E- y Z-isobutinilo, E- y Z-pentinilo, E- y Z-hexinilo y similares.

El término "alcoxi", como se utiliza en la presente, a menos que se indique otra cosa, incluye radicales alquiléter en los que el término "alquilo" es como se define anteriormente. Ejemplos de radicales alquiléter adecuados incluyen, pero no están limitados, a metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

El término "alcanoílo", como se utiliza en la presente, a menos que se indique otra cosa, incluye grupos -C(O)-alquilo en los que "alquilo" es como se define anteriormente.

5 El término "arilo", como se utiliza en la presente, a menos que se indique otra cosa, incluye un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático mediante la eliminación de un hidrógeno. Ejemplos de radicales arilo incluyen, pero no están limitados, a fenilo, naftilo, indenilo, indanilo,
10 azulenilo, fluorenilo, antracenilo y similares.

El término "sustituido", precedido o seguido por el término "opcionalmente" o no, y las sustituciones contenidas en las fórmulas de esta invención, se refieren a la sustitución de uno o más radicales hidrógeno en la estructura
15 dada por el radical de un sustituyente específico. Cuando más de una posición en una estructura dada puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo específico, los sustituyentes pueden ser el mismo o distintos en cada posición. En algunos casos, pueden sustituirse dos
20 posiciones en una estructura dada con un sustituyente compartido. Los sustituyentes más preferidos son aquellos que aumentan la actividad antibacteriana o antiprotozoaria.

Como se utiliza en la presente, a menos que se indique otra cosa, "Ac" indica un grupo acetilo.

25 Como se utiliza en la presente, a menos que se indique

otra cosa, "Me" indica un grupo metilo.

Como se utiliza en la presente, a menos que se indique otra cosa, "Et" indica un grupo etilo.

El término "heterociclo de 4 a 10 eslabones", como se
5 utiliza en la presente, a menos que se indique otra cosa,
incluye grupos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos que
contienen uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado entre
O, S y N, teniendo cada grupo heterocíclico de 4 a 10 átomos
en su sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos no
10 aromáticos incluyen grupos con sólo 3 átomos en su sistema
de anillo, pero los grupos heterocíclicos deben tener al
menos 5 átomos en su sistema de anillo. Los grupos
heterocíclicos incluyen sistemas de anillo benzocondensados
y sistemas de anillo sustituidos con uno o más radicales oxo.
15 Un ejemplo de grupo heterocíclico de 4 eslabones es el
azetidínilo (derivado de la azetidina). Un ejemplo de grupo
heterocíclico de 5 eslabones es el tiazolilo, y un ejemplo
de grupo heterocíclico de 10 eslabones es el quinolinilo.
Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son
20 pirrolidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo,
tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino,
morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo,
azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidínilo,
oxepanilo, tiepanilo, oxazepanilo, diazepanilo, tiazepanilo,
25 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo,

indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-
5 azabicciclo[3.1]hexanilo, 3-azabicciclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolicinilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo,
10 pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizininilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo,
15 benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos anteriores, como derivados de los compuestos listados anteriormente, pueden estar unidos a C o unidos a N donde eso sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo
20 (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C).

El término "grupo protector" se refiere a un grupo químico adecuado que puede estar ligado a un grupo funcional y eliminarse en una etapa posterior presentando el grupo funcional intacto. Ejemplos de grupos protectores adecuados
25 para diversos grupos funcionales se describen en T.W. Greene

y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª Ed, John Wiley and Sons, (1991), L. Fieser y M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994), y L. Paquette, ed. Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995).

El término "ácido" se refiere a un aceptor de pares de electrones.

El término "base" se refiere a un donante de pares de electrones.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva en el tratamiento o mejora de una infección bacteriana o protozoaria, o un trastorno que implique una infección bacteriana o protozoaria, en un paciente, o como terapia única o en combinación con otros agentes. El término "tratar" como se utiliza en la presente se refiere al alivio de los síntomas de una infección bacteriana o protozoaria, o un trastorno particular que implique una infección bacteriana o protozoaria, en un paciente, o a la mejora de una medida evaluable asociada con dicho trastorno. Como se utiliza en la presente, el término "paciente" se refiere a mamíferos (incluyendo humanos), peces y aves que sufren una infección bacteriana o protozoaria, o un trastorno que implique una infección bacteriana o protozoaria.

El término "tratar", como se utiliza en la presente, a

menos que se indique otra cosa, significa revertir, aliviar o inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o estado al que dicho término se aplica, o uno o más síntomas de dicho trastorno o estado. El término "tratamiento", como se utiliza
5 en la presente, a menos que se indique otra cosa, se refiere al acto de tratar como se define "tratar" inmediatamente antes.

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo que puede administrarse a un paciente junto con un compuesto de esta invención. El vehículo no
10 destruye la actividad farmacológica del compuesto y no es tóxico al administrarse en dosis suficientes para liberar una cantidad terapéutica del compuesto.

Como se utiliza en la presente, los compuestos de la presente invención, incluyendo los compuestos de fórmulas 1
15 y 1A, se definen para incluir derivados o promedicamentos de éstos farmacéuticamente aceptables. Un "derivado o promedicamento farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención
20 que, administrado a un receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo de éste. Los derivados y promedicamentos particularmente favoritos son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta
25 invención cuando dichos compuestos se administran a un

paciente (por ejemplo, permitiendo a un compuesto administrado oralmente ser más fácilmente absorbido en la sangre), aumentan la liberación del compuesto parental a un compartimento biológico dado, aumentan su solubilidad para
5 permitir la administración por inyección, alteran el metabolismo o alteran la tasa de excreción.

Los compuestos de fórmulas 1 y 1A pueden convertirse en promedicamentos por medio, por ejemplo, de grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílicos libres. Ejemplos de dichos
10 promedicamentos incluyen compuestos en los que un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos están unidos covalentemente por medio de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de un
15 compuesto de fórmula 1 o 1A. Los residuos de aminoácidos incluyen, pero no están limitados, a los 20 aminoácidos de origen natural comúnmente designados por los símbolos de tres letras e incluyen también 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-
20 alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metioninasulfona.

También están incluidos tipos adicionales de promedicamentos. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres, pueden modificarse como amidas o alquilésteres. Los radicales
25 amida y éster pueden incorporar grupos que incluyen, pero no

están limitados, a funciones éter, amina o ácido carboxílico. Los grupos hidroxí libres pueden modificarse como derivados utilizando grupos que incluyen, pero no están limitados, a hemissucinatos, ésteres fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxicarbonilos, como indican D. Fleisher et al., Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 19, pág. 115 (1996). Se incluyen también los promedicamentos carbamato de grupos hidroxí y amino, como los promedicamentos carbonato y ésteres sulfato de grupos hidroxí. Se incluye también la formación de derivados de grupos hidroxí como éteres (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo en los que el grupo acilo puede ser un alquiléster, sustituido opcionalmente por grupos que incluyen, pero no están limitados, a funciones éter, amino y ácido carboxílico, o en los que el grupo acilo es un éster de aminoácido como se describe anteriormente. Los medicamentos de este tipo se describen en R.P. Robinson et al., J. Medicinal Chemistry, vol. 39, pág. 10 (1996).

Los compuestos de esta invención incluyen también sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmulas 1 y 1A. El término "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", como se utiliza en la presente, a menos que se indique otra cosa, incluye sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad

de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden utilizarse para preparar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos de fórmulas 1 y 1A son aquellos que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

Los compuestos de la presente invención que incluyen un radical básico, como un grupo amino, pueden formar sales farmacéuticamente aceptable con diversos aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente.

Aquellos compuestos de la presente invención que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales de base con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de dichas sales incluyen las sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos y, particularmente, las sales de calcio, magnesio, sodio y potasio de los compuestos de la presente invención.

La invención sujeto incluye también compuestos isotópicamente marcados y sales farmacéuticamente aceptables de éstos que son idénticos a los enumerados en las fórmulas 1 y 1A, excepto por el hecho de que uno o más átomos están
5 sustituidos por un átomo con una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa encontrado normalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de esta invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo,
10 flúor y cloro, como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{33}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, promedicamentos de éstos, y sales farmacéuticamente aceptables de los citados compuestos o de los citados promedicamentos que contienen los anteriormente mencionados
15 isótopos y/o otros isótopos de otros átomos, se encuentran en el alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, tales como aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de medicamentos y/o
20 tejidos sustrato. Los isótopos tritiados, es decir ^3H y de carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. La sustitución con isótopos más pesados como el deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de
25 una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida

in vivo aumentada o unos requerimientos de dosificación reducidos, y por ello pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de fórmulas 1 y 1A de esta invención y los promedicamentos de éstos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas y/o los ejemplos a continuación y sustituyendo un reactante no marcado isotópicamente por un reactante marcado isotópicamente fácilmente disponible.

10 Los compuestos de la presente invención se preparan fácilmente. Los materiales de partida útiles para la preparación de los compuestos de fórmulas 1 y 1A pueden prepararse utilizando procedimientos como los descritos en la solicitud internacional WO 98/01571, publicada el 15 de
15 enero de 1998, solicitud internacional WO 98/01546, publicada el 15 de enero de 1998, solicitud internacional WO 99/35156, publicada el 15 de julio de 1999, y WO 99/35157, publicada el 15 de julio de 1999, todas ellas incorporadas a la presente como referencias en su totalidad. En particular, los
20 materiales de partida pueden prepararse mediante organismos fermentadores adecuados. La producción de dichos materiales de partida implica la manipulación de genes biosintéticos de policeturos o partes de éstos, que pueden obtenerse de diferentes grupos génicos biosintéticos de policeturos.

25 Los policeturos son una amplia y estructuralmente

28

variada clase de productos naturales que incluyen muchos compuestos que poseen propiedades antibióticas u otras farmacológicas, como eritromicina, tetraciclinas, rapamicina, avermectina, ionóforos de poliéter y FK506. En particular,

5 los policeturos se producen abundantemente por *Streptomyces* y bacterias actinomicetos relacionadas. Se sintetizan mediante la condensación por etapas repetidas de aciltioésteres de manera análoga a la de la biosíntesis de ácidos grasos. La mayor diversidad estructural encontrada

10 entre los policeturos naturales surge de la selección de (normalmente) acetato o propionato como unidades "iniciadoras" o "extensoras", y a partir del distinto grado de procesamiento del grupo β -ceto observado después de cada condensación. Ejemplos de las etapas de procesamiento

15 incluyen la reducción a β -hidroxiacilo, reducción seguida porshidratación a 2-enoílo, y reducción completa al aciltioéster saturado. El resultado estereoquímico de estas etapas de procesamiento se especifica para cada ciclo de extensión de cadena.

20 La biosíntesis de policeturos se inicia mediante un grupo de enzimas formadoras de cadena conocido como policeturo sintasas. Se han descrito dos clases de policeturo sintasas ("PKS") en actinomicetos. Una clase, designada como tipo I, incluye las PKS para los macrólidos eritromicina,

25 oleandomicina, avermectina y rapamicina. En las PKC de tipo

I, es responsable para cada ciclo de extensión de cadena de policeturo un conjunto diferente o "módulo" de enzimas (Cortés, J. et al., Nature, vol. 348, pág. 176-178 (1990), Donadio, S. et al., Science, vol. 252, pág. 675-679 (1991),
 5 Swan, D.G. et al., Mol. Gen. Genet., vol. 242, pág. 358-362 (1994), MacNeill, D.J. et al., Gene, vol. 115, pág. 119-125 (1992), Schwecke, T. et al., Proc. Natl. Acad. Sci USA, vol. 92, pág. 7838-7843 (1995)).

El término "módulo de extensión", como se utiliza en la
 10 presente, se refiere al conjunto de dominios contiguos de un dominio de cetoacilo-ACP sintasa ("AKS") al siguiente dominio de proteína portadora de acilo ("ACP"), que da lugar a un ciclo de extensión de cadena de policeturo. El término "módulo de carga" se utiliza para referirse a cualquier grupo
 15 de dominios contiguos que den lugar a la carga de la unidad iniciadora en la PKS, volviéndola disponible para el dominio β -cetoacilsintasa ("KS") del primer módulo de extensión. La longitud del policeturo formado se ha alterado, en el caso de la biosíntesis de eritromicina, por medio de una
 20 recolocación específica del dominio enzimático de la PKS productora de eritromicina que contiene la actividad tioesterasa/ciclasa liberadora de cadena (Cortés et al., Science, vol. 268, pág. 1487-1489 (1995), Kao, C.M. et al., J. Am. Chem. Soc., vol. 117, pág. 9105-9106 (1995)).

25 Como se indica en la solicitud internacional WO

98/01571, publicada el 15 de enero de 1998, el grupo génico PKS de tipo I codifica un módulo de carga que es seguido por módulos de extensión. Los genes de la PKS productora de eritromicina (conocida como 6-desoxieritronólido B sintasa, "DEBS") contiene tres marcos de lectura abiertos que codifican los polipéptidos DEBS. Los genes se organizan en seis unidades repetidas designadas como módulos. El primer marco de lectura abierto codifica la primera multienzima o paquete (DEBS1), que consiste en tres módulos: el módulo de carga y dos módulos de extensión (módulos 1 y 2). El módulo de carga comprende una AT y una ACP.

El módulo de carga de la DEBS tiene una especificidad ligeramente mayor que el propionato sólo. En particular, se utilizan unidades iniciadoras de acetato tanto in vitro como in vivo, cuando la PKS que contiene este módulo de carga es parte de una PKS que se expresa en el huésped natural para la producción de eritromicina, *Saccharopolyspora erythraea* (véase, por ejemplo, Cortés, J. et al., Science, vol. 268, pág. 1487-1489 (1995)), o en un huésped heterólogo como *Saccharopolyspora coelicolor* (Kao, C.M. et al., J. Am. Chem. Soc., vol. 116, pág. 11612-11613 (1994)), Brown, M.J.B et al., J. Chem. Soc. Chem. Commun., pág. 1517-1519 (1995)). Los experimentos in vitro utilizando DEBS1-TE purificada han demostrado que propionil-CoA y acetil-CoA son sustratos alternativos que suministran eficientemente unidades

propionato y acetato, respectivamente, al módulo de carga (Wiessmann, K.E.H. et al., Chemistry and Biology, vol. 2, pág. 583-589 (1995), Pieper, R. et al., J. Am. Chem. Soc., vol 117, pág. 11373-11374 (1995)). El resultado de la competición
5 entre unidades iniciadoras acetato y propionato está influenciado por las respectivas concentraciones intracelulares de propionil-CoA y acetil-CoA que prevalecen en la célula huésped utilizada (véase, por ejemplo, Kao, C.M. et al., Science, vol. 265, pág. 509-512 (1994), Pereda, A.
10 et al., Microbiology, vol. 144, pag. 543-553 (1995)). También depende del nivel de expresión de la PKS del huésped. Como se describe, por ejemplo, en la solicitud internacional WO 98/01546, publicada el 15 de enero de 1998, cuando la DEBS recombinante u otro híbrido de PKS que contiene el módulo de
15 carga DEBS se sobreexpresa en *S. erythraea*, los productos son generalmente mezclas, cuyos componentes difieren sólo en la presencia de una unidad iniciadora acetato o propionato.

La delección en fase del DNA que codifica parte del dominio de la cetorreductasa del módulo 5 de DEBS se ha
20 mostrado que conduce a la formación de los análogos de eritromicina 5,6-didesoxi-3-micarosil-5-oxoeritronólido B, 5,6-didesoxi-5-oxoeritronólido B y 6,6-didesoxi-6,6-epoxi-5-oxoeritronólido B (Donadio, S. et al., Science, vol. 252, pág. 675-679 (1991)). De forma similar, la alteración de los
25 residuos activos de sitio en el dominio enoilreductasa del

módulo 4 de DEBS, por ingeniería genética del correspondiente DNA que codifica PKS, y su introducción en *S. erythraea*, ha mostrado conducir a la producción de 6,7-anhidroeritromicina C (Donadio S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol 90, 5 pág. 7119-7123 (1993)). La solicitud internacional WO 93/13663, que se incorpora a la presente como referencia en su totalidad, describe tipos adicionales de manipulaciones de genes de DEBS que son capaces de producir policeturos alterados. Sin embargo, se ha informado de muchos de esos 10 intentos como improductivos (Hutchinson C.R. y Fujii, I. Annu. Rev. Microbiol., vol. 49, pág. 201-238, en pág. 231 (1995)).

Se ha descrito la secuencia completa de DNA para los genes de *Streptomyces hygroscopicus* que codifican la PKS tipo 15 I modular que gobierna la biosíntesis de rapamicina, un policeturo macrocíclico inmunosupresor (Schwecke, T. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 92, pág. 7839-7843 (1995)). Esta secuencia de DNA se ha depositado en la base de datos EMBL/Genbank con el número de acceso X86780.

20 También se han descrito las secuencias de DNA para varios grupos génicos de PKS tipo I que gobiernan la producción de policeturos macrólidos de 16 eslabones, incluyendo la PKS de tilosina de *Streptomyces fradiae* (documento EP 0791655A2), la PKS de nidamicina de 25 *Streptomyces caelestis* (Kavakas, S.J. et al., J. Bacteriol.,

vol. 179, pág. 7515-7522 (1998)) y la PKS de espiamicina de *Streptomyces ambofaciens* (documento EP 0791655A2). Los módulos de carga de estos grupos génicos PKS difieren de los módulos de carga de DEBS y de la PKS de avermectina en que

5 incluyen un dominio similar a los dominios KS de los módulos de extensión además del dominio AT y ACP normales. El dominio adicional N-terminal parecido a KS se ha llamado KSq porque difiere en cada caso de una KS de extensión en que posee un residuo de glutamina (Q en notación de una sola letra) en

10 lugar del residuo de cisteína en el sitio activo esencial para la actividad β -cetoacil-ACP sintasa. La abreviatura ATq se utiliza aquí simplemente para distinguir los dominios AT encontrados inmediatamente C terminales a KSq de los AT de extensión, la marca no tiene otro significado.

15 Las PKS de ciertos macrólidos de 14 eslabones (particularmente las PKS de oleandomicina de *Streptomyces antibioticus*) y también las PKS de ciertos policeturos ionóforos de poliéteres (particularmente la PKS putativa de monensina de *Streptomyces cinnamonensis*), poseen de forma

20 similar un dominio de carga que comprende un dominio KSq, un dominio ATq y una ACP.

El dominio KSq de la PKS de tilosina junto con el dominio ATq asociado son los responsables de la producción altamente específica de unidades iniciadoras de propionato.

25 Esto es, la ATq es específica para la carga de metilmalonil-

CoA, y la KSq es responsable de la descarboxilación altamente específica de la unidad metilmalonato unida a enzima para formar una unidad propionato. La unidad propionato se liga al dominio ACP del módulo de carga y se coloca apropiadamente para ser transferida a la KS del módulo de extensión 1 para la iniciación de la extensión de la cadena. De manera parecida, la ATq y la KSq adyacente de las PKS de espiramicina y nidamicina son responsables de la carga específica de las unidades malonato y de su posterior descarboxilación específica para proporcionar unidades iniciadoras de acetato para la extensión de cadena de policeturos.

La segunda clase de PKS, designada como tipo II, incluye las sintasas de compuestos aromáticos. Las PKS de tipo II contienen un solo conjunto de actividades enzimáticas para la extensión de cadena, y se reutilizan según sea necesario en los ciclos sucesivos (Bibb, M.J. et al., EMBO J, vol. 8, pág. 2727-2736 (1989), Sherman, D.H., et al., EMBO J, vol. 8, pág. 2717-2725 (1989), Fernández-Moreno, M.A. et al., J. Biol. Chem., vol 167, pág. 19278-19290 (1992)). Las unidades de "extensión" para las PKS de tipo II son normalmente unidades acetato. La presencia de ciclasas específicas determina la ruta preferida de ciclación de la cadena completada en un producto aromático (Hutchinson, C.R. y Fujii, I., Annu. Rev. Microbiol., vol. 49, pág. 201-238

(1995)).

El número mínimo de dominios requeridos para la extensión de cadena de policeturos en una PKS de tipo II expresada en una célula huésped de *S. coelicolor* se ha
 5 definido, como por ejemplo, en la solicitud internacional WO 95/08548, como la que contiene los siguientes tres polipéptidos, que son productos de los genes *act1*: (1) una KS, (2) un polipéptido denominado CLF, con similitud de secuencia de aminoácidos de extremo a extremo con la KS, pero
 10 en el que el residuo de sitio activo esencial de la KS, un residuo de cisteína, está sustituido por un residuo de glutamina o, en el caso de las PKS de un pigmento de espora como el producto del gen *whiE* (Cheter. K.F., y Davis, N.K., Mol. Microbiol., vol. 4, pág. 1679-1691 (1990)), por un
 15 residuo ácido glutámico, y (3) una ACP.

Se han obtenido policeturos híbridos mediante la introducción de clones que contienen DNA que codifica una PKS de tipo II en otra cepa que contiene un grupo génico PKS de tipo II diferente. Por ejemplo, el DNA derivado del grupo
 20 génicos para la actinorodina, un policeturo pigmentado de azul de *S. coelicolor*, se ha introducido en una cepa productora del policeturo de antraquinona de *Streptomyces galileus* (Bartel, P.L., et al., J. Bacteriol., vol. 172, pág. 4816-4826 (1990)).

25 Además, la solicitud internacional WO 95/08548 describe

la producción de policeturos híbridos mediante sustitución de genes de PKS de actinorodina por DNA heterólogo de otros grupos génicos de PKS de tipo II. La solicitud internacional WO 95/08548 describe también la construcción de una cepa de *S. coelicolor* que carece sustancialmente del grupo génico nativo para la actinorodina, y el uso en esa cepa de un vector plásmido pRM5 derivado del vector de bajo número de copias SCP2* aislado de *S. coelicolor* (Bibb, M.J. y Hopwood, D.A., J. Gen. Microbiol., vol. 126, pág. 427 (1981)) y en el que el DNA heterólogo que codifica PKS puede expresarse bajo el control de la región promotora divergente *actI/actIII* del grupo génico de actinorodina (Fernández-Moreno, M.A., et al., J. Biol. Chem., vol. 267, pág. 19278-19290 (1992)). El plásmido pRM5 contiene también DNA del grupo génicos biosintético de actinorodina que codifica el gen de una proteína activadora específica, ActII-orf4. La proteína ActII-orf4 se requiere para la transcripción de los genes situados bajo el control del promotor bidireccional *actI/actII* y activa la expresión de los genes durante la transición desde el crecimiento a la fase estacionaria en micelio vegetativo (Hallam, S.E. et al., Gene, vol. 74, pág. 305-320 (1988)).

Los grupos génicos de tipo II en *Streptomyces* se sabe que son activados por genes activadores específicos de ruta (Narva, K.E. y Feitelson, J.S., J. Bacteriol., vol. 172, pág.

326-333 (1990), Stutzman-Engwall, K.J. et al., J. Bacteriol., vol. 174, pág. 144-154 (1992), Fernández-Moreno, M.A. et al., Cell, vol. 66, pág. 769-780 (1991), Takano, E. et al., Mol. Microbiol., vol. 6, pág. 2797-2804 (1992), Takano, E. et al.,
 5 Mol. Microbiol., vol. 7, pág. 837-845 (1992)). El producto del gen Dnrl complementa una mutación en el gen actII-orf4 de *S. coelicolor*, implicando que las proteínas Dnrl y ActI-orf4 actúan sobre blancos similares. Se ha descrito un gen (srmR) (documento EP 0524832A2) que está situado cerca del
 10 grupo génico PKS de tipo I del macrólido policeturo espiramicina. Este gen activa específicamente la producción del antibiótico macrólido espiramicina, pero no se han encontrado más ejemplos de dicho gen. Tampoco se han descrito homólogos de la familia de activadores ActII-orf4/Dnrl/RedD
 15 que actúen en genes de PKS de tipo I.

La solicitud internacional WO 98/01571, publicada el 15 de enero de 1998, la solicitud internacional WO 98/01546, publicada el 15 de enero de 1998, la solicitud internacional WO 99/35156, publicada el 15 de julio de 1999 y WO 99/35137,
 20 publicada el 15 de julio de 1999, describen la construcción de conjuntos de genes de PKS híbridos y el uso de dichos conjuntos para proporcionar una serie de policeturos útiles como materiales de partida para la preparación de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, la
 25 solicitud internacional WO 98/01546, publicada el 15 de enero

de 1998, describe en términos generales la producción de un conjunto de genes de PKS híbridos que comprende un módulo de carga y al menos un módulo de extensión. Los módulos de gen de PKS pueden tratarse como bloques de construcción para la construcción de los sistemas de enzimas, y de esa manera, de nuevos productos de eritromicina de los tipos deseados. Esto implica generalmente el corte y unión de módulos y agrupaciones de multimódulos. Los lugares lógicos para elaborar y romper las conexiones intermodulares son las regiones de unión entre los módulos, sin embargo, puede ser preferible hacer cortes y uniones dentro de dominios (es decir, las partes que codifican enzimas), cerca de los bordes de éstos. El DNA está muy conservado aquí, entre todas las PKS modulares, y esto puede ayudar en la construcción de híbridos que puedan transcribirse. También puede ayudar en el mantenimiento de la separación entre los sitios activos de las enzimas codificadas, lo que puede ser importante. Por ejemplo, la solicitud internacional WO 98/01571, publicada el 15 de enero de 1998, describe la producción de un gen híbrido por sustitución del módulo de carga *ery* por un módulo de carga *avr*, en el que se elimina el módulo *ery* junto con una pequeña cantidad del siguiente dominio KS. El inicio del dominio KS (correctamente separado del sitio activo) está muy conservado y por lo tanto proporciona un sitio de ajuste adecuado como alternativa a la región de engarce entre el

dominio de carga y el inicio del dominio KS. El módulo *ery* extraído se sustituye entonces por un módulo de carga *avr*.

De hecho, al sustituir el módulo de carga, puede ser deseable sustituir no sólo los dominios de módulo de carga
 5 (generalmente AT y ACP), sino también la KS al inicio del siguiente módulo de extensión. De forma típica, el módulo de carga extraído habría proporcionado un iniciador propionato, y la sustitución se entiende que proporciona uno o más iniciadores diferentes. El propionato, sin embargo, puede
 10 alimentarse a la KS del módulo de extensión desde un reservorio de propionato en la célula huésped, conduciendo a la dilución de los productos deseados. Esto puede evitarse en gran medida sustituyendo un módulo de extensión que incluye todo o la mayoría del dominio KS. El sitio de ajuste
 15 puede estar en la región terminal del gen KS, al principio del siguiente gen AT o en la región de engarce entre ellas.

Pueden construirse diferentes tipos de grupos génicos de PKS híbridos para proporcionar una correspondiente variedad de nuevos policeturos útiles como materiales de
 20 partida en la presente invención. Por ejemplo, la solicitud internacional WO 98/01546, publicada el 15 de enero de 1998, describe la construcción de un conjunto de genes de PKS híbridos que contienen un módulo de carga de amplia especificidad (véase también Marsden, A.F.A. et al., Science,
 25 vol. 279, pág. 199-202 (1998)). En particular, la solicitud

92
internacional WO 98/01546, publicada el 15 de enero de 1998, describe el injerto de un módulo de carga avr de amplia especificidad en el primer componente de la multienzima de DEBS en lugar del módulo de carga normal. La solicitud
5 internacional WO 98/01571, publicada el 15 de enero de 1998, describe ciertos nuevos policeturos que pueden prepararse utilizando este conjunto de genes de PKS híbridos.

La solicitud de patente WO 98/01546, publicada el 15 de enero de 1998, describe además la construcción de un conjunto
10 de genes de PKS híbridos mediante injerto del módulo de carga de la PKS de rapamicina en el primer componente de la multienzima de DEBS en lugar del módulo de carga normal. El módulo de carga de la PKS de rapamicina difiere de los módulos de carga de DEBS y PKS de avermectina en que
15 comprende un dominio CoA ligasa, un dominio enoilreductasa ("ER") y una ACP. Los ácidos orgánicos adecuados, que incluyen la unidad iniciadora natural ácido 3,4-dihidroxiciclohexanocarboxílico, pueden activarse in situ en el dominio de carga de la PKS, con o sin reducción por el
20 dominio ER transferido a ACP por carga intramolecular de KS del módulo de extensión 1.

La solicitud internacional WO 98/01571, publicada el 15 de enero de 1998, muestra que es posible determinar la especificidad del módulo de carga natural para unidades
25 iniciadoras no naturales y utilizar un módulo de carga con

especificidad relajada para generar nuevos policeturos. De esta manera, la solicitud internacional WO 98/01571, publicada el 15 de enero de 1998, describe la inesperada capacidad del módulo de carga ery de incorporar ácidos
5 carboxílicos no naturales y derivados de éstos para producir nuevas eritromicinas en cepas productoras de eritromicina que contienen sólo genes DEBS.

También pueden hacerse alteraciones en un policeturo producto sustituyendo un módulo de extensión por uno que
10 proporcione una unidad ceturo con un estado de oxidación diferente y/o con diferente estereoquímica. Se ha aceptado generalmente que la estereoquímica de los grupos metilo en la cadena policeturo está determinada por AT. De hecho, esta estereoquímica es una característica de otros dominios de PKS
15 y por ello está abierta a variación sólo por la sustitución de dichos dominios, individualmente, o por sustitución de módulo. El metilo y otros sustituyentes pueden añadirse o eliminarse mediante la sustitución de un dominio AT o la sustitución total de módulos.

20 Es posible combinar la técnica de sustitución de módulos de extensión con la técnica de sustitución de módulos de carga o el uso de una especificidad de sustrato relajada del módulo de carga ery para producir una amplia gama de nuevas eritromicinas. La solicitud internacional WO 98/01571,
25 publicada el 15 de enero de 1998, describe el uso de dichas

técnicas para producir nuevas eritromicinas en organismos no transformados. La solicitud internacional WO 98/01571, publicada el 15 de enero de 1998, describe también conjuntos de genes, vectores que contienen dichos conjuntos de genes y organismos transformantes que pueden expresarlos para producir nuevas eritromicinas.

La solicitud internacional WO 00/00500, publicada el 6 de enero de 2000, muestra que puede construirse un conjunto de genes de PKS híbridos sustituyendo el material genético que codifica la unidad iniciadora natural por genes que codifican una unidad iniciadora deseada. Esta técnica puede utilizarse para preparar macrólidos de 14 eslabones con la unidad iniciadora deseable, minimizando la formación de subproductos que contienen una unidad iniciadora diferente. En particular, la solicitud internacional WO 00/00500, publicada el 6 de enero de 2000, describe un procedimiento de síntesis de nuevos policeturos de 14 eslabones que tienen sustancialmente de forma exclusiva una unidad iniciadora acetato, proporcionando una multienzima PKS que incorpora un módulo de carga de forma KSq-ATq-ACP que proporciona específicamente la unidad iniciadora acetato deseada. Este procedimiento puede comprender proporcionar un ácido nucleico que codifique la multienzima PKS e introducirlo en un organismo en que pueda expresarse. Además, se pueden describir procedimientos adicionales en WO 00/00618,

publicada el 6 de enero de 2000, que se incorpora a la presente como referencia.

En el módulo de carga del tipo KSq-ATq-ACP, los dominios o partes de ellos pueden obtenerse de la misma o diferentes fuentes y pueden comprender dominios naturales u obtenidos por ingeniería genética. Por ejemplo, el dominio ATq puede sustituirse por un dominio AT obtenido de cualquier módulo de extensión de una PKS de tipo I con especificidad por la carga de unidades malonato, siempre que el dominio KSq se elija para que tenga una especificidad coincidente respecto a las unidades malonato. Son particularmente adecuados para este propósito los componentes de las PKS para la biosíntesis de eritromicina, metilmicina, oleandomicina, tilosina, espiramicina, midecamicina y nidamicina, para todas las cuales se conoce la organización de genes y módulos, al menos en parte. Fuentes particularmente adecuadas de genes que codifican un módulo de carga del tipo KSq-ATq-ACP son los módulos de carga de oleandomicina, espiramicina, nidamicina, metilmicina y monensina, que son específicos para la carga de unidades malonato que se descarboxilan posteriormente a unidades iniciadoras acetato.

De forma alternativa, la solicitud internacional WO 00/00500, publicada el 6 de enero de 2000, muestra que el dominio KSq de un módulo de carga del tipo KSq-ATq-ACP puede sustituirse por un polipéptido CLF de una PKS tipo II. El

CLF, además de cualquier otra actividad que pueda poseer, es un análogo del dominio KSq y puede actuar como descarboxilasa frente a unidades malonato unidas.

El módulo de carga del tipo KSq-ATq-ACP puede estar
 5 unido a una PKS híbrida producida por ejemplo como en las solicitudes internacionales WO 98/01546, publicada el 15 de enero de 1998 y WO 98/01571, publicada el 15 de enero de 1998. Es particularmente útil unir dicho módulo de carga al conjunto de genes que codifica las PKS híbridas que producen
 10 los nuevos derivados de macrólidos de 14 eslabones.

Como se describe en, por ejemplo, la solicitud internacional WO 98/01546, publicada el 15 de enero de 1998, la producción de nuevos policeturos para su uso como materiales de partida en la presente invención puede implicar
 15 también el uso de organismos transformantes que son capaces de modificar los productos iniciales, por ejemplo, llevando a cabo todas o algunas de las modificaciones biosintéticas normales en la producción de eritromicinas. Puede hacerse uso de organismos mutantes en los que algunas de las rutas
 20 normales estén bloqueadas, por ejemplo, para dar lugar a productos sin uno o más grupos hidroxil "naturales" o grupos azúcar. Véase, por ejemplo, la solicitud internacional WO 91/16334 o Weber et al., J. Bacteriol., vol. 164, pág. 425-433 (1985), incorporadas ambas a la presente como referencia
 25 en su totalidad. De forma alternativa, puede hacerse uso de

organismos en los que se sobreexpresan algunas de las rutas normales, para superar las potenciales etapas limitantes de la velocidad en la producción del producto deseado. Véase, por ejemplo, la solicitud internacional WO 97/06266, que se
5 incorpora a la presente como referencia en su totalidad.

La solicitud internacional WO 98/01571, publicada el 15 de enero de 1998, la solicitud internacional WO 98/01546, publicada el 15 de enero de 1998, la solicitud internacional WO 99/35156, publicada el 15 de julio de 1999, la solicitud
10 internacional WO 99/35157 y la solicitud internacional WO 00/00500, publicada el 6 de enero de 2000, describen una serie de nuevos análogos de eritromicina obtenibles por medio de los aspectos previos. Estas solicitudes describen también procedimientos para la producción de dichos nuevos
15 policeturos. En el procedimiento más simple, se introducen unidades iniciadoras no naturales (preferiblemente, pero no restringidas a, análogos de ácidos carboxílicos de las unidades iniciadoras no naturales) en organismos sin transformar que son capaces de producir eritromicinas. Un
20 enfoque preferido implica la introducción de una unidad iniciadora en un caldo de fermentación de un organismo productor de eritromicina. Este enfoque es más efectivo para organismos transformados capaces de producir eritromicinas. De forma alternativa, el análogo de unidad iniciadora puede
25 introducirse en preparaciones de organismos productores de

104
101

eritromicina sin transformar o transformados, por ejemplo, preparaciones fraccionadas o sin fraccionar de células rotas.

En otro procedimiento, pueden utilizarse uno o más segmentos de DNA que codifican los módulos o dominios individuales en PKS heteróloga de tipo I (la PKS "donante") para sustituir el DNA que codifica los módulos o dominios individuales, respectivamente, en los genes de DEBS de un organismo productor de eritromicina. Los módulos de carga y extensión obtenidos de PKS naturales o no naturales son adecuados como esta PKS "donante". Son particularmente adecuados para este propósito los componentes de PKS de tipo I para la biosíntesis de eritromicina, rapamicina, avermectina, tetronasina, oleandomicina, monensina, anfotericina y rifamicina, para los que se conoce la organización génica y modular a través de análisis de secuencia de genes, al menos en parte. Ejemplos particularmente favorables de módulos de carga de la PKS donante son módulos de carga que muestran una especificidad relajada, por ejemplo, el módulo de carga de la PKS productora de avermectina de *Streptomyces avermitilis*, los módulos de carga que poseen una especificidad inusual, por ejemplo, los módulos de carga de las PKS productoras de rapamicina, FK506 y ascomicina, todas las cuales aceptan naturalmente una unidad iniciadora derivada del shikimato, o módulos de carga que proporcionan preferentemente

105
polipéptidos con una unidad de iniciación deseada como acetato, por ejemplo, módulos de carga del tipo KSq-ATq-ACP. De forma inesperada se ha encontrado que, cultivados en las condiciones adecuadas, tanto los organismos productores de
5 eritromicina sin transformar como los modificados por ingeniería genética producen eritromicinas no naturales y, cuando es apropiado, se encuentra que los productos han experimentado el mismo procesamiento que la eritromicina natural.

10 Un procedimiento adicional se refiere a la introducción de un plásmido que contiene el DNA de PKS "donante" en una célula huésped. La célula huésped puede simplemente albergar el plásmido, o el plásmido puede integrarse en el genoma de la célula. Un plásmido con una secuencia *int* se integrará en
15 un sitio de ligado específico (*att*) de un cromosoma del huésped. Así, la solicitud internacional WO 98/01571, publicada el 15 de enero de 1998, describe la integración de dicho plásmido en los genes de DEBS del cromosoma de la cepa productora de eritromicina por recombinación homóloga, para
20 crear una PKS híbrida. Una realización preferida es cuando el DNA de PKS donante incluye un segmento que codifica un módulo de carga de manera que este módulo de carga se ligue a los genes de DEBS en el cromosoma. Dicha PKS híbrida da lugar a productos valiosos y nuevos de eritromicina al
25 cultivarla en condiciones adecuadas como se describe en, por

ejemplo, la solicitud internacional WO 98/01571, publicada el 15 de enero de 1998. Para ilustrar, cuando el módulo de carga de DEBS se sustituye por el módulo de carga avr, los nuevos productos de eritromicina contienen una unidad
5 iniciadora típica de las utilizadas por la PKS de avermectina.

La solicitud internacional WO 98/01571, publicada el 15 de enero de 1998, describe el inesperado y sorprendente descubrimiento de que la transcripción de cualquier gen
10 híbrido de eritromicina puede aumentarse específica y significativamente cuando los genes híbridos se ponen bajo el control de un promotor de un gen de PKS de tipo II ligado a un gen activador específico para ese promotor. Dichos aumentos específicos en el rendimiento de un producto valioso
15 de eritromicina se observan también para PKS de eritromicina natural situados bajo el control de un promotor de PKS de tipo II y un gen activador.

En una realización, los genes deseados presentes en un plásmido derivado de SCP2* se colocan bajo el control del
20 promotor bidireccional *actI* derivado del grupo génico biosintético de actinorodina de *S. coelicolor*. En esta realización, el vector contiene también el gen estructural que codifica la proteína activadora específica ActII-orf4. El plásmido recombinante se introduce en *S. erythraea* en
25 condiciones en que los genes de PKS introducidos o los genes

de PKS ya presentes en la cepa huésped se expresan bajo el control del promotor *actI*. Dichas cepas producen el producto eritromicina deseado, y el gen activador requiere sólo la presencia del promotor específico para aumentar la eficiencia
5 transcripcional del promotor.

Las cepas recombinantes pueden producir niveles del producto eritromicina más de diez veces mayores que los producidos cuando los mismos genes de PKS están bajo el control del promotor natural. El producto eritromicina
10 específico se produce también precozmente en el cultivo de crecimiento, más que sólo durante la transición del crecimiento a la fase estacionaria. De esta manera, cuando la célula modificada por ingeniería genética es *S. erythraea*, el promotor y activador se obtienen del grupo génico de la
15 PKS de actinorodina, y el grupo génico de PKS *ery* regulado por *actI/actII-orf4* se encuentra en el cromosoma a continuación de la integración específica de sitio de un vector plásmido de bajo número de copias, el cultivo de las células en condiciones adecuadas puede producir más de diez
20 veces la cantidad de producto macrólido de 14 eslabones producido por una cepa comparable que no esté bajo dicho control heterólogo. Cuando en dicha célula modificada por ingeniería genética los genes de PKS bajo este control heterólogo son genes de PKS híbrida de tipo I cuya
25 construcción se describe en la presente, puede obtenerse más

de diez veces el producto policeturo híbrido comparado con los mismos genes de PKS híbrida de tipo I que no están bajo dicho control. Específicamente, cuando el grupo génico de PKS híbrida de tipo I es DEBS en el que el módulo de carga ery
 5 se ha sustituido por el módulo de carga avr, se encuentra un aumento de diez veces en la cantidad total de nuevos macrólidos de 14 eslabones producidos por las células modificadas por ingeniería genética al cultivarlas en condiciones adecuadas, como se describe en la solicitud
 10 internacional WO 98/01571, publicada el 15 de enero de 1998.

Los medios adecuados y preferidos para el crecimiento de las células productoras de eritromicina no transformadas y modificadas por ingeniería genética, y medios adecuados y preferidos para el aislamiento, identificación y utilización
 15 práctica de las nuevas eritromicinas se describen con más detalle en, por ejemplo, la solicitud internacional WO 98/01571, publicada el 15 de enero de 1998.

Los organismos no transformados o transformados útiles en los procedimientos descritos anteriormente y capaces de
 20 producir eritromicinas incluyen, pero no están limitados, a las especies *Saccharopolyspora*, *Streptomyces griseoplanus*, *Nocardia* sp., *Micromonospora* sp., *Arthobacter* sp., y *S. antibioticus*, pero excluyen a *S. coelicolor*. Son particularmente adecuados a este respecto cepas sin
 25 transformar y transformadas de *S. erythraea*, por ejemplo,

NRRL 2338, 18643, 21484. Las cepas transformadas preferidas son aquellas en que el módulo de carga de eritromicina haya sido sustituido por el módulo de carga del productor de avermectina, *S. avermitilis*, o el productor de rapamicina, *S. hygroscopicus*.

El procedimiento preferido para la producción de compuestos de partida para la presente invención requiere la fermentación del organismo apropiado en presencia del ácido carboxílico apropiado de fórmula $R''COOH$, en el que R'' es como se define en la reivindicación 1. El ácido carboxílico se añade a la fermentación en el momento de la inoculación o a intervalos durante la fermentación. La producción de policeturos que pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de esta invención puede controlarse recogiendo muestras de fermentación, extrayendo con un disolvente orgánico y siguiendo la formación de los compuestos de partida por cromatografía, como cromatografía líquida de alta presión. La incubación continúa hasta que se maximiza el rendimiento del compuesto de partida, generalmente durante un periodo de 4 a 10 días. Un nivel preferido para cada adición del ácido carboxílico o derivado de éste es entre 0,05 y 4,0 g/l. Los mejores rendimientos de los compuestos de partida se obtienen generalmente por adición gradual del ácido o derivado a la fermentación, por ejemplo mediante adición diaria durante un periodo de varios días. El medio

utilizado para la fermentación puede ser un medio complejo convencional que contiene fuentes asimilables de carbono, nitrógeno y oligoelementos.

Se comprenderá que los procedimientos para la
 5 preparación de materiales de partida como los descritos en la solicitud internacional WO 98/01571, publicada el 15 de enero de 1998, la solicitud internacional WO 98/01546, publicada el 15 de enero de 1998, la solicitud internacional WO 99/35156, publicada el 15 de julio de 1999, la solicitud
 10 internacional WO 99/35157 y la solicitud internacional WO 00/00500, publicada el 6 de enero de 2000, no están limitados a los detalles específicos de los ejemplos de estas solicitudes.

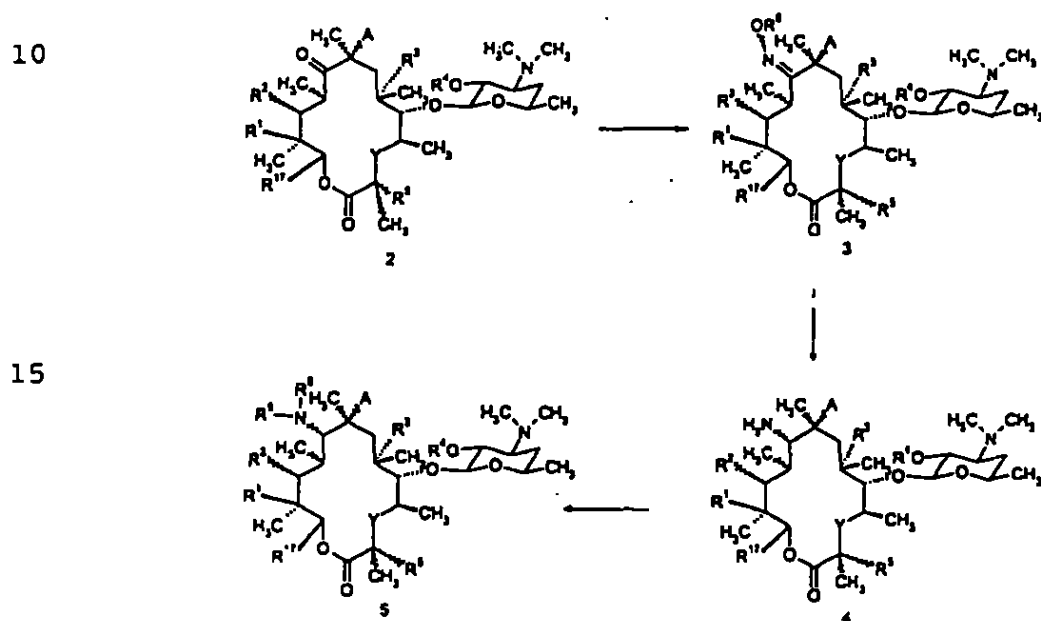
La preparación de los compuestos de la presente
 15 invención se ilustra en los esquemas 1 a 20 a continuación.

Esquema 1

El esquema 1 describe la síntesis general de compuestos
 20 de fórmula 1 en la que X es $-C(=N-OR^8)-$ o $-CH(NR^8R^9)-$. Los materiales de partida de fórmula 2 pueden prepararse a partir de 13-metileritromicina A mediante una serie de rutas sintéticas utilizando procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. El tratamiento de los
 25 compuestos de fórmula 2 con $R^8O \cdot NH_2HCl$ en presencia de una

base como trietilamina o piridina pueden proporcionar compuestos de fórmula 3. La reducción de compuestos de fórmula 3, en la que R^8 es H, con un agente reductor o por hidrogenación catalítica, puede proporcionar aminas de fórmula 4, que pueden convertirse en compuestos de fórmula 5 por medio de alquilación reductora o alquilación directa.

ESQUEMA 1

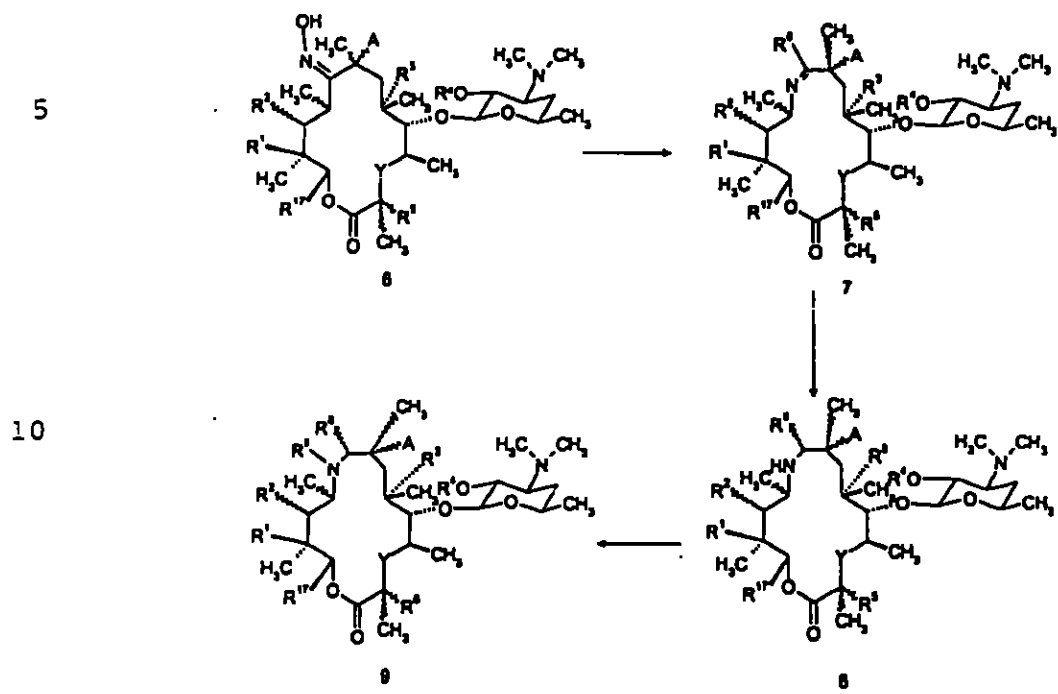


Esquema 2

El esquema 2 describe la síntesis de compuestos de fórmula 1 en la que X es NR^9CHR^8 . Los compuestos de partida de fórmula 6 pueden obtenerse según el esquema 1. Los

compuestos de fórmula 6 pueden convertirse en los de fórmula 8 a través de compuestos de fórmula 7, por medio de transposición de Beckmann como se describe por Yamamoto et al., (véase B.M. Trost, Comprehensive Organic
5 Transformations, vol. 4, pág. 763-794 (de aquí en adelante "Trost"), Yamamoto et al., J. Amer. Chem. Soc., pág. 7368 (1981) (de aquí en adelante "Yamamoto 1981"). Los compuestos de fórmula 8 en los que R¹ es hidrógeno pueden obtenerse siguiendo sustancialmente los mismos procedimientos de
10 Yamamoto et al., Tetrahedron Letters, vol. 24, pág. 4711 (1983) (de aquí en adelante "Yamamoto 1983"). Los compuestos de fórmula 8 pueden someterse a una alquilación reductora o alquilación directa para proporcionar los de fórmula 9.

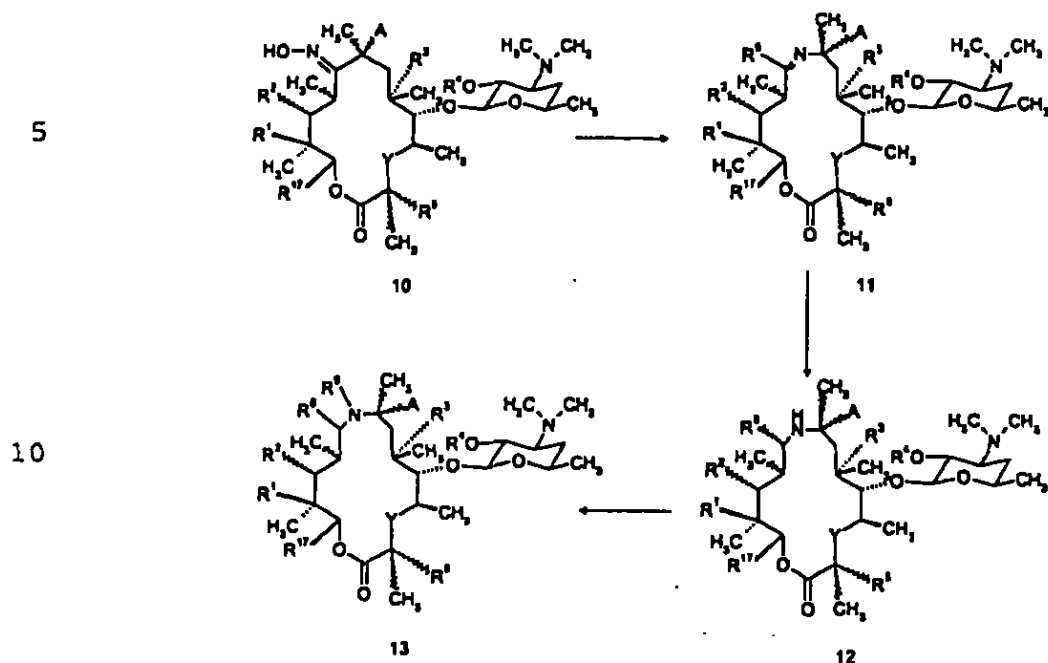
ESQUEMA 2



Esquema 3

El esquema 3 describe la síntesis de compuestos de fórmula 1 en la que X es $-\text{CHR}^8\text{NR}^9-$. Los compuestos de partida de fórmula 10 pueden obtenerse según el esquema 1 o
5 prepararse a partir de la oxima de fórmula 6 a través de epimerización inducida por base (véase R.R. Wilkening et al., Bioorganic & Med. Chem. Lett., vol. 3, pág. 1287-1292 (1993) (de aquí en adelante "Wilkening")). Los compuestos de fórmula 10 pueden convertirse en los de fórmula 12 a través de
10 compuestos de fórmula 11 por medio de una transposición de Beckmann como se describe en Yamamoto et al., (véase Trost, pág. 763-794, Yamamoto 1981, pág. 7368). Los compuestos de fórmula 12 en los que R^8 es hidrógeno pueden obtenerse siguiendo sustancialmente los mismos procedimientos que
15 Yamamoto 1983, pág. 4711. Los compuestos de fórmula 12 pueden someterse a alquilación reductora o alquilación directa para proporcionar compuestos de fórmula 13.

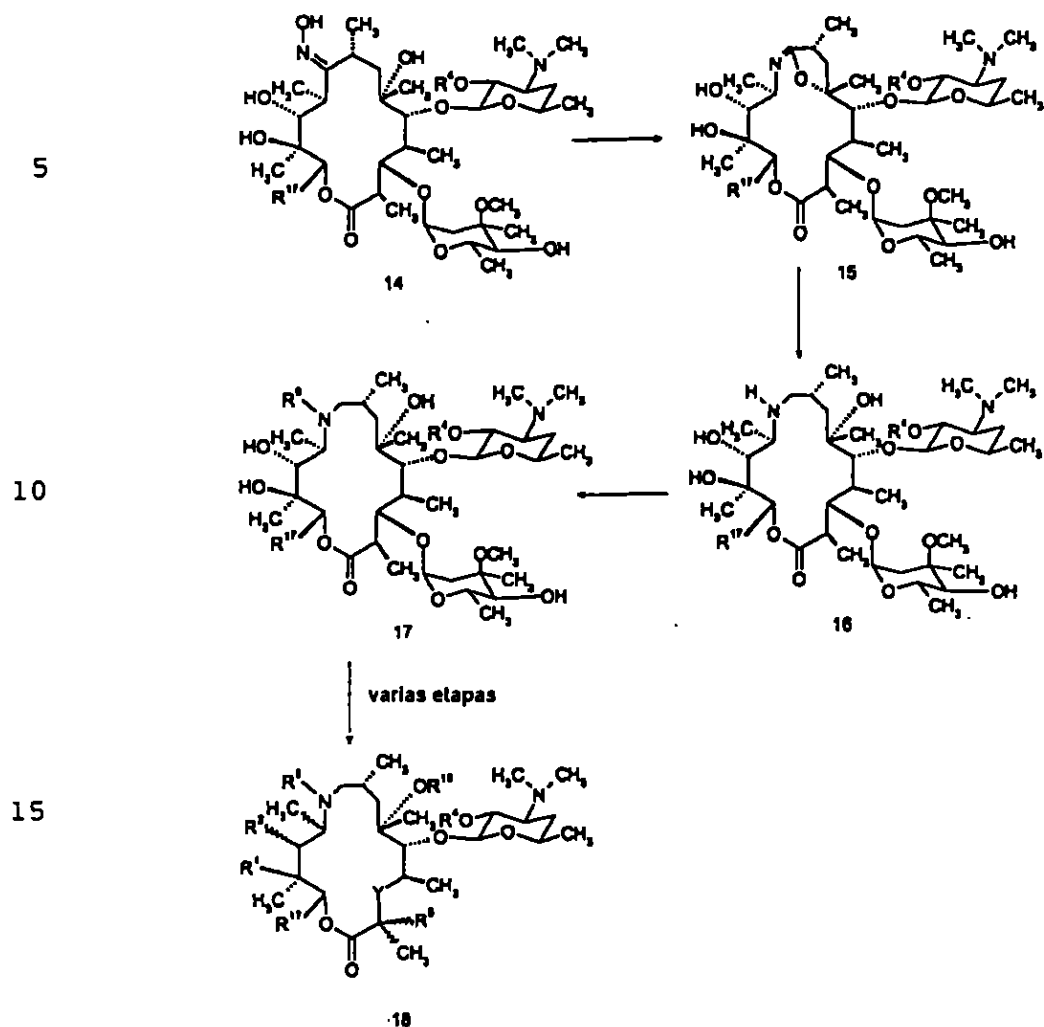
7/29

ESQUEMA 3Esquema 4

El esquema 4 describe la síntesis de compuestos de fórmula 1 en la que X es $-NR^9CH_2-$. El compuesto de partida de fórmula 14 puede obtenerse a partir de 13-metileritromicina A según el esquema 1. La transformación del compuesto de fórmula 14 en los de fórmula 17 puede realizarse siguiendo sustancialmente los mismos procedimientos descritos por S. Djokic et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, pág. 1881-1890 (1986), y M. Bright et al., J. Antibiotics, vol. 41, pág. 1029 (1998). El compuesto de fórmula 15 puede obtenerse del

de fórmula 14 a través de una transposición de Beckmann. La reducción del compuesto de fórmula 15 puede proporcionar el de fórmula 16, que puede someterse a una alquilación reductora o alquilación directa para proporcionar los 5 compuestos de fórmula 17. Los compuestos de fórmula 18 pueden prepararse a partir de los de fórmula 17 mediante una serie de rutas sintéticas utilizando procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

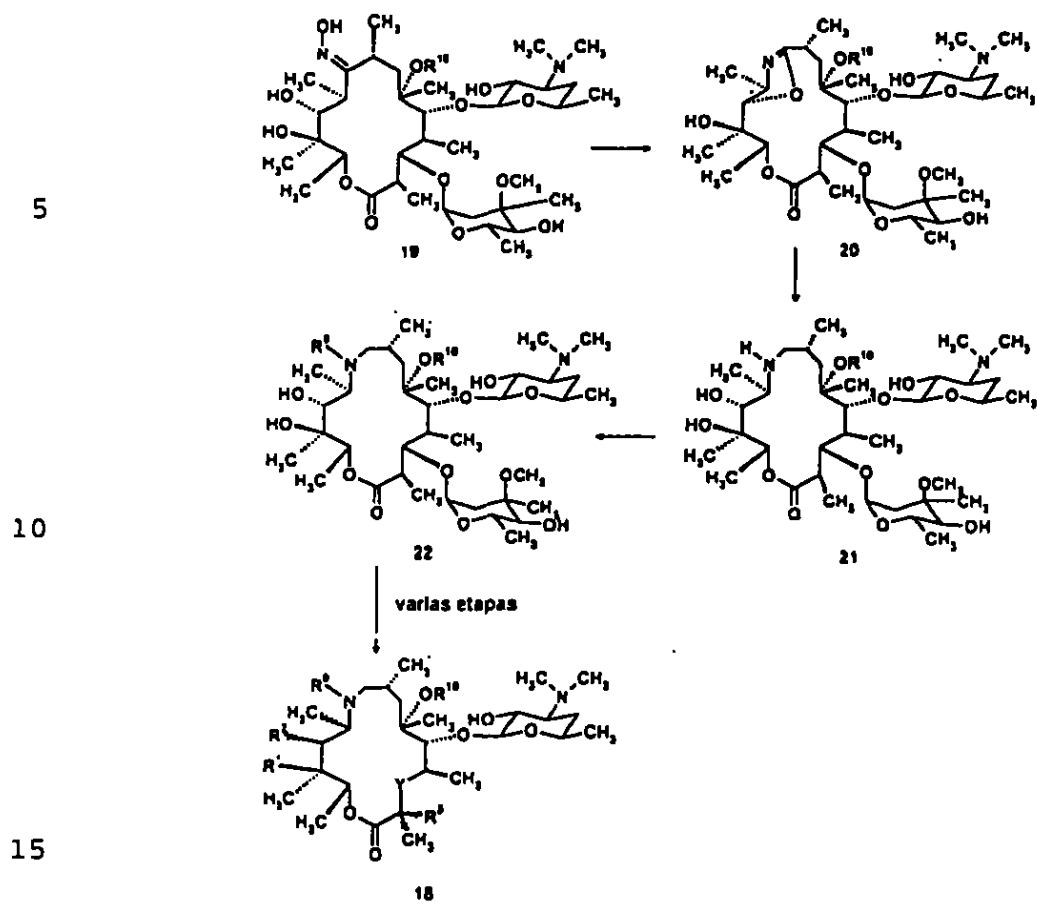
ESQUEMA 4



Esquema 5

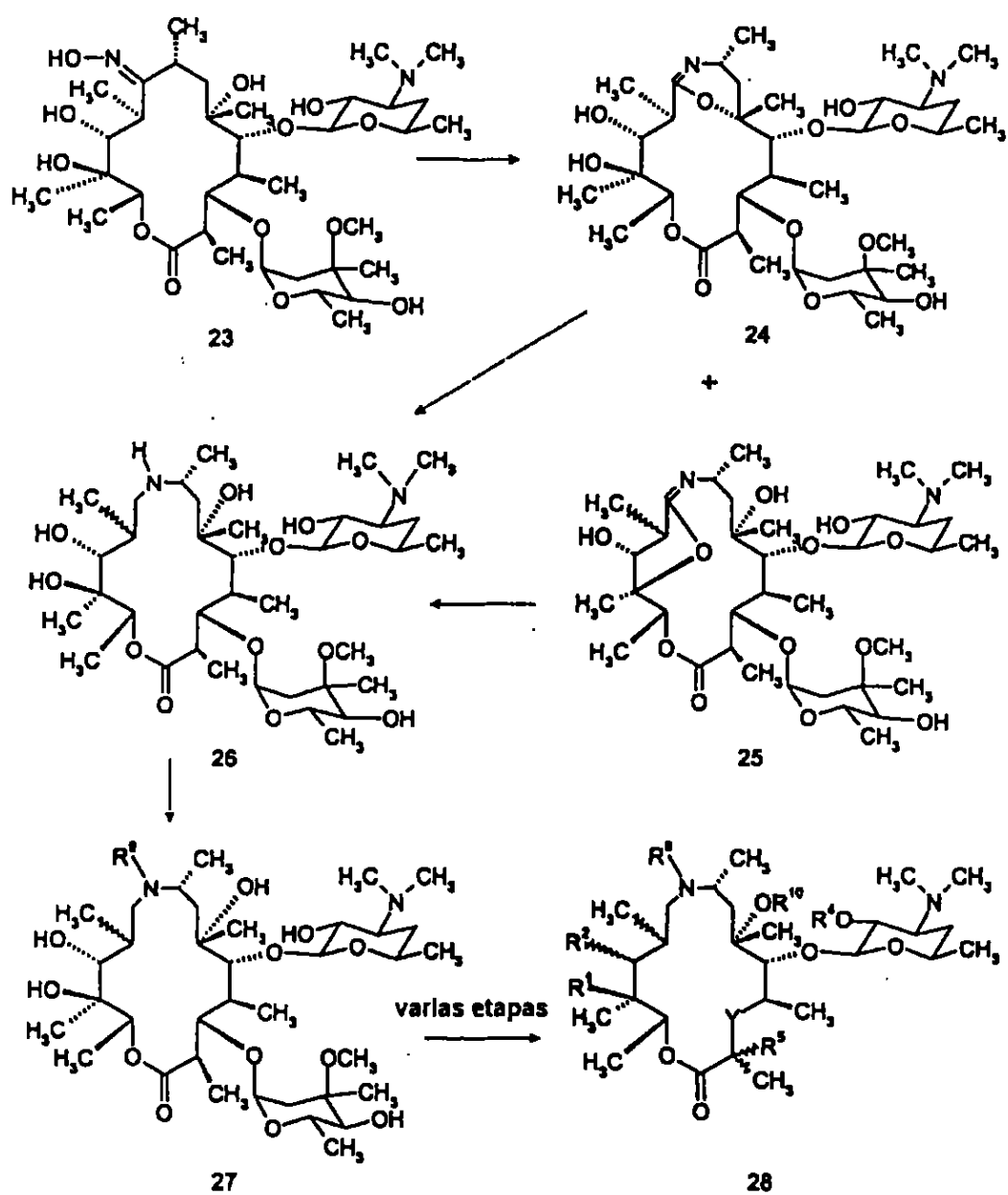
El esquema 5 describe otra síntesis de compuestos de fórmula 1 en la que X es $-NR^9CH_2-$. Los compuestos de partida de fórmula 19 en la que R^{10} no es hidrógeno, pueden obtenerse a partir de 13-metileritromicina A según el esquema 8 como

se describe a continuación. La transformación de compuestos de fórmula 19 en los de fórmula 22 puede conseguirse siguiendo sustancialmente los mismos procedimientos que los descritos por A. Dennis et al., Bioorganic & Med. Chem. Lett., pág. 2427-2432 (1998), y S.T. Waddell et al., Bioorganic & Med. Chem. Lett., pág. 1321-1326 (1998). Los compuestos de fórmula 19 pueden someterse a una transposición de Beckmann para proporcionar los de fórmula 20, que pueden reducirse para proporcionar los compuestos de fórmula 21. La alquilación reductora o alquilación directa pueden generar los compuestos de fórmula 22. Los compuestos de fórmula 18 pueden obtenerse a partir de los de fórmula 22 mediante una serie de rutas sintéticas utilizando procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

ESQUEMA 5Esquema 6

El esquema 6 describe la síntesis de compuestos de fórmula 1 en la que X es $-\text{CH}_2\text{NR}^9-$. El compuesto de partida de fórmula 23 puede obtenerse de 13-metileritromicina A según el esquema 1 o mediante una epimerización iniciada por base de la oxima de fórmula 14 (véase Wilkening, pág. 1287-1292). La transformación del compuesto de fórmula 23 en los de fórmula 27 puede conseguirse siguiendo sustancialmente los mismos procedimientos que los descritos en Wilkening, pág.

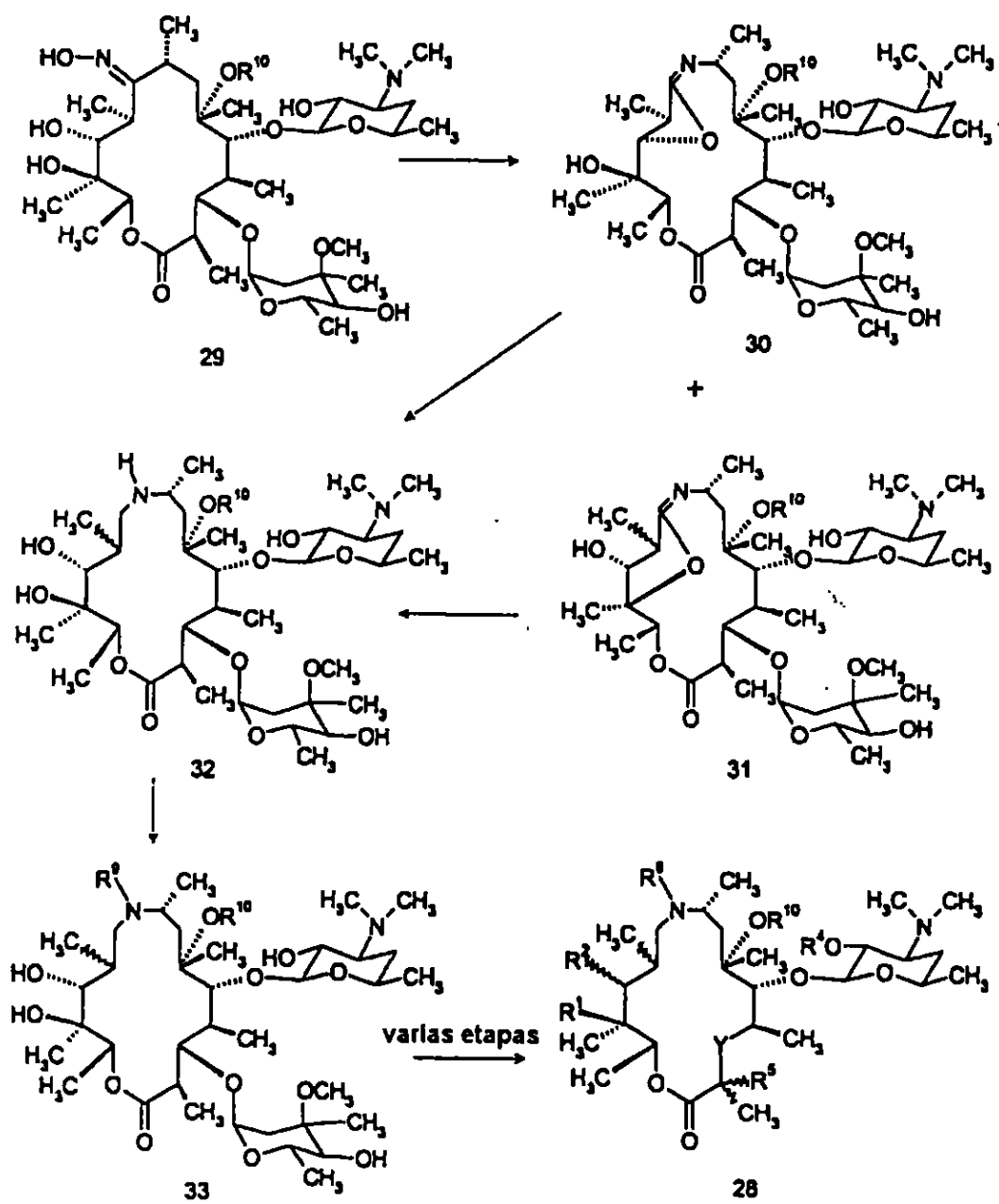
1287-1292. La transposición de Beckmann del compuesto de fórmula 23 puede proporcionar una mezcla de compuestos de fórmulas 24 y 25, y ambos pueden reducirse para proporcionar el compuesto de fórmula 26 por hidrogenación catalítica o
5 utilizando un agente reductor. La alquilación reductora o alquilación directa del compuesto de fórmula 26 conduce a los de fórmula 27, que pueden convertirse en los compuestos de fórmula 28 mediante una serie de rutas sintéticas utilizando procedimientos convencionales conocidos por los expertos en
10 la técnica.

ESQUEMA 6

Esquema 7

El esquema 7 describe otra síntesis de compuestos de fórmula 1 en la que X es $-\text{CH}_2\text{NR}^9-$. Los compuestos de partida de fórmula 29 en los que R^{10} no es hidrógeno pueden obtenerse a partir de 13-metileritromicina A según el esquema 8 como se describe a continuación, o mediante una epimerización iniciada por base de oximas de fórmula 19 en la que R^{10} no es hidrógeno (véase Wilkening, pág. 1287-1292). La transformación de compuestos de fórmula 29 en los de fórmula 33 puede conseguirse siguiendo sustancialmente los mismos procedimientos que los descritos en Wilkening, pág. 1287-1292. La transposición de Beckmann del compuesto de fórmula 29 puede proporcionar una mezcla de compuestos de fórmulas 30 y 31, y ambos pueden reducirse para proporcionar el compuesto de fórmula 32 por hidrogenación catalítica o utilizando un agente reductor. La alquilación reductora o alquilación directa del compuesto de fórmula 32 conduce a los de fórmula 33, que pueden convertirse en los compuestos de fórmula 28 mediante una serie de rutas sintéticas utilizando procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

ESQUEMA 7

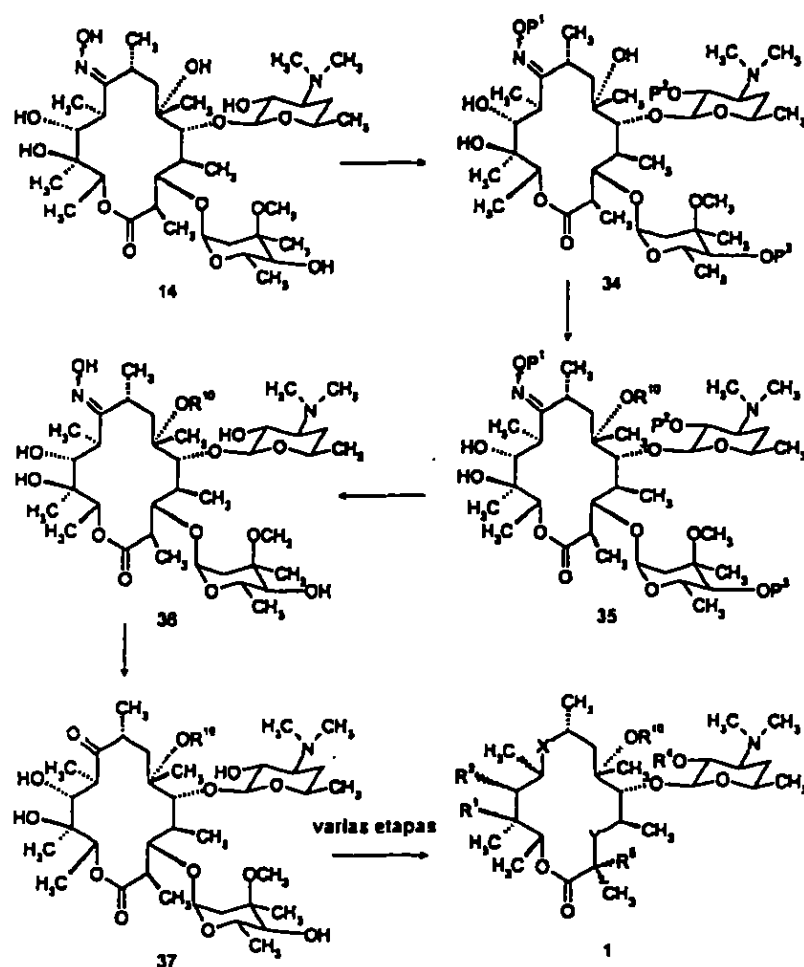


Esquema 8

El esquema 8 describe la síntesis de compuestos de fórmula 1. El compuesto de partida, la oxima de fórmula 14, puede obtenerse a partir de la 13-metileritromicina A según el esquema 1. La transformación del compuesto de fórmula 14 en los de fórmula 37 puede conseguirse siguiendo esencialmente los mismos procedimientos que los dados a conocer por Y. Watanabe et al., J. Antibiotics, pág. 1163-1167 (1993). El 9-oxima hidroxilo, 2'hidroxilo y 4''hidroxilo del compuesto de fórmula 14 pueden protegerse utilizando los procedimientos resumidos por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª Ed., John Wiley & Sons, pág. 10-142 (1992) (de aquí en adelante "Greene and Wuts"), para proporcionar compuestos de fórmula 34, en los que P¹, P² y P³ representan los mismos o diferentes grupos protectores. Los grupos protectores preferidos son sililéteres, como trimetilsiliéter, o ésteres como acetato o benzoato. La alquilación del 6-hidroxilo de compuestos de fórmula 34 puede generar los de fórmula 35, que pueden convertirse en compuestos de fórmula 36 por medio de una desprotección seguida de procedimientos resumidos en Greene and Wuts, pág. 10-142. La desoximación de los compuestos de fórmula 36 puede proporcionar los de fórmula 37. Los compuestos de fórmula 1 pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula 37 mediante una serie de rutas

sintéticas utilizando procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

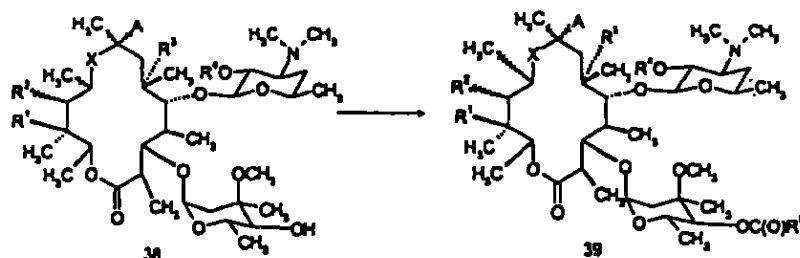
ESQUEMA 8



Esquema 9

El esquema 9 describe la síntesis de compuestos de fórmula 1 en la que Y es CH(O-4''-O-cladinosa acilada) como muestra la fórmula 39. Los compuestos de partida de fórmula 38 pueden obtenerse a partir de 13-metileritromicina A mediante una serie de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. La acilación de los compuestos de fórmula 38 puede llevarse a cabo para proporcionar los compuestos de fórmula 39 utilizando procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Las reacciones de acilación pueden necesitar la protección de otros grupos hidroxilo. Esto puede conseguirse mediante la protección con un sililéter, un éster, un carbonato mixto o cualquiera de una serie de grupos protectores de hidroxilo bien conocidos para los expertos en la técnica.

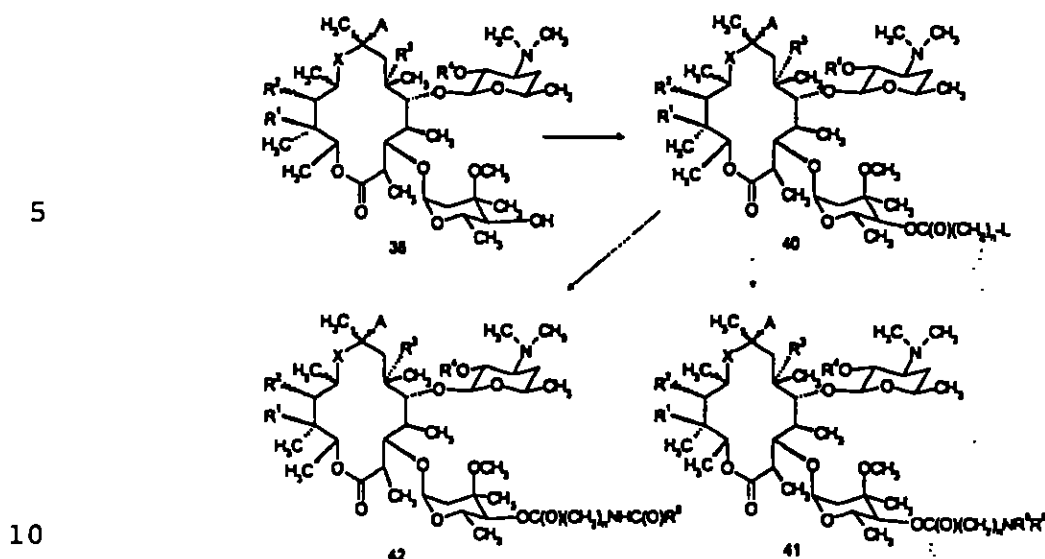
ESQUEMA 9



Esquema 10

El esquema 10 describe otra síntesis de compuestos de fórmula 1 en la que Y es CH(O-4''-O-cladinosa acilada) como muestran las fórmulas 41 y 42. Los compuestos de partida de fórmula 38 pueden obtenerse a partir de 13-metileritromicina A mediante una serie de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. La acilación de los compuestos de fórmula 38 puede llevarse a cabo para proporcionar los compuestos de fórmula 40, en los que L representa un grupo saliente como mesilo, tosilo o halógeno, utilizando procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Las reacciones de acilación pueden necesitar la protección de otros grupos hidroxilo. Esto puede conseguirse mediante la protección con un sililéter, un éster, un carbonato mixto o cualquiera de una serie de grupos protectores de hidroxilo bien conocidos para los expertos en la técnica. Los compuestos de fórmula 40 pueden someterse a sustitución nucleófila para proporcionar los compuestos de fórmulas 41 y 42 utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

ESQUEMA 10

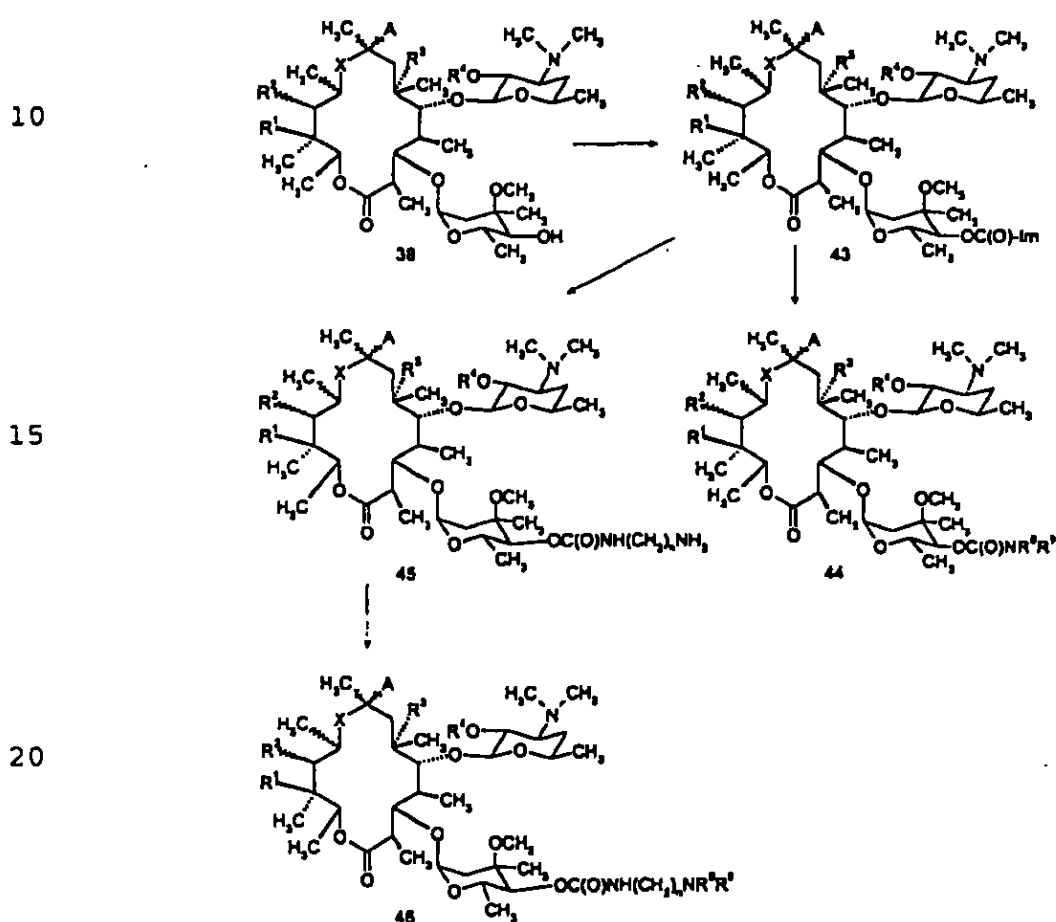


Esquema 11

El esquema 11 describe la síntesis de compuestos de fórmula 1 en la que Y es CH(O-4''-O-cladinoso carbamatada) como muestran las fórmulas 44, 45 y 46. Los compuestos de partida de fórmula 38 pueden obtenerse a partir de 13-metileritromicina A mediante una serie de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. El tratamiento de los compuestos de fórmula 38 con carbonildiimidazol y una base puede proporcionar compuestos de fórmula 43. Esta reacción puede necesitar la protección de otros grupos hidroxilo. Esto puede conseguirse mediante la protección con un sililéter, un éster, un carbonato mixto o cualquiera de una serie de grupos protectores de hidroxilo bien conocidos para los expertos en la técnica. Los compuestos de fórmula

43 pueden convertirse en los de fórmula 44 y 45 utilizando procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica. La alquilación reductora o alquilación directa de compuestos de fórmula 45 puede proporcionar los de fórmula 5 46.

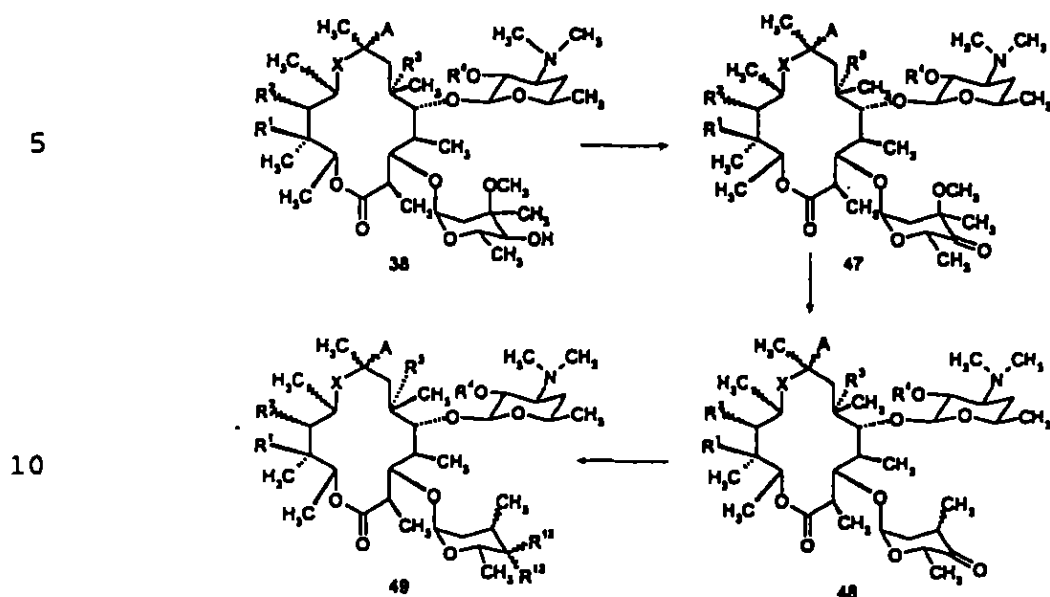
ESQUEMA 11



Esquema 12

El esquema 12 describe la síntesis de compuestos de fórmula 1 en la que Y es CH(4''-sustituida-3''-desmetoxi-cladinoso) como muestra la fórmula 49. Los compuestos de partida de fórmula 38 pueden obtenerse a partir de 13-metileritromicina A mediante una serie de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. La oxidación de compuestos de fórmula 38 utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica puede proporcionar compuestos de fórmula 47 (véase Yang et al., J. Org. Chem., vol. 61, pág. 5149-5152 (1996) (de aquí en adelante "Yang")). Esta reacción de oxidación puede necesitar la protección de otros grupos hidroxilo. Esto puede conseguirse mediante la protección con un sililéter, un éster, un carbonato mixto o cualquiera de una serie de grupos protectores de hidroxilo bien conocidos para los expertos en la técnica. El grupo 3''metoxi puede eliminarse siguiendo sustancialmente los mismos procedimientos que los descritos por Yang, pág. 5149-5152, para proporcionar compuestos de fórmula 48. Los compuestos de fórmula 48 pueden convertirse en los de fórmula 49, en la que R¹² y R¹³ son como se definieron anteriormente, utilizando procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica.

ESQUEMA 12



15

Esquema 13

El esquema 13 describe la síntesis de compuestos de fórmula 1 en la que Y es CH(4''cladinosa sustituida) como muestran las fórmulas 54 y 55. Los compuestos de partida de fórmula 47 están disponibles del esquema 12. Los compuestos de fórmula 47 pueden convertirse en los de fórmula 52 utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Los epóxidos de fórmula 50 pueden formarse por tratamiento de compuestos de fórmula 47 con los iluros de azufre; metiluro de dimetiloxosulfonio y metiluro de dimetilsulfonio, resumido en J. March, Advanced Organic

20

25

Chemistry, 4^a Ed., John Wiley & Sons, pág. 974-975 (1992).

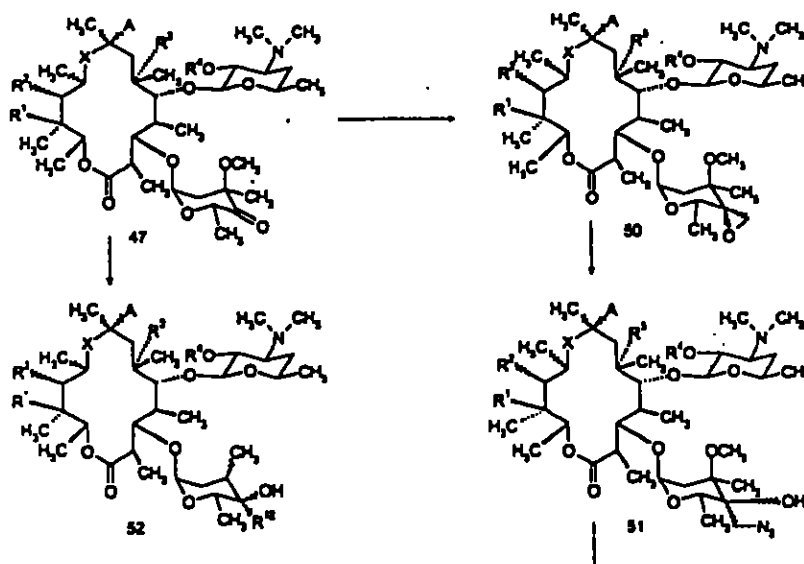
Los compuestos de fórmula 51 pueden convertirse en los de fórmula 53 a través de una reacción de apertura de epóxido con reactante azida, como azida de sodio. La reducción de 5 compuestos de fórmula 51 puede proporcionar compuestos de fórmula 53, que pueden convertirse en los de fórmulas 54 y 55 utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

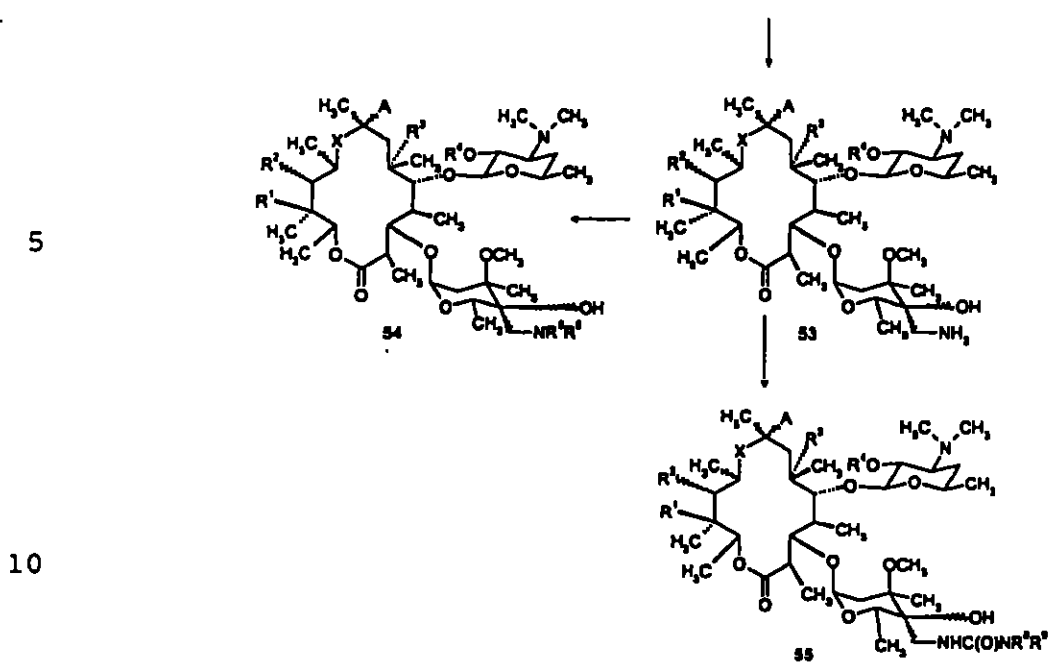
10

ESQUEMA 13

15

20





Esquema 14

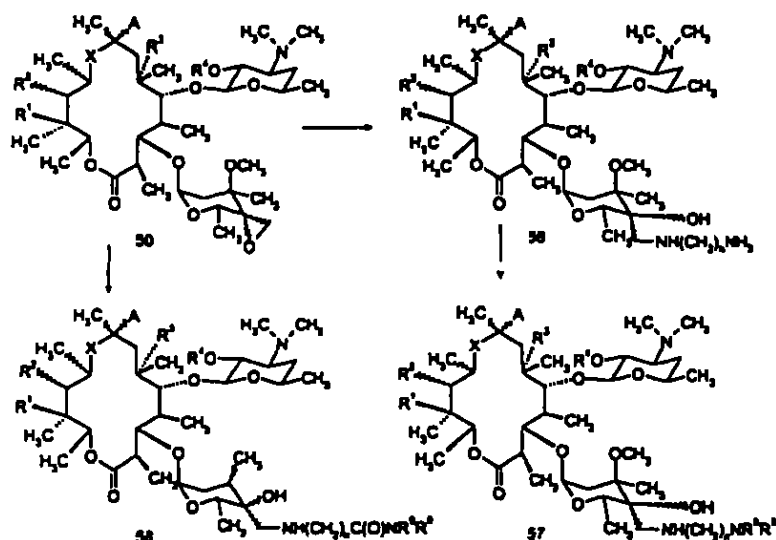
15 El esquema 14 describe otra síntesis de compuestos de
fórmula 1 en la que Y es CH(4''cladinosa sustituida) como
muestran las fórmulas 57 y 58. Los compuestos de partida de
fórmula 50 están disponibles del esquema 13. Los compuestos
de fórmula 50 pueden convertirse en los de fórmula 56
20 mediante una reacción de apertura de epóxido con $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$,
en la que n es un número entero de 0 a 10. La alquilación
reductora o alquilación directa de compuestos de fórmula 56
puede proporcionar los de fórmula 57 utilizando
procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.
25 Los compuestos de fórmula 50 pueden convertirse en los de

fórmula 58 a través de una reacción de apertura de epóxido con $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

5

ESQUEMA 14

10



15

Esquema 15

El esquema 15 describe la síntesis de compuestos de fórmula 1, en la que R^1 junto con R^2 forman un carbamato o carbazato cíclico como muestra la fórmula 65, y la síntesis de compuestos de fórmula 1A, en la que R^1 es H o un $-\text{C}(\text{O})-$ imidazolilo y R^2 es OR^{10} como muestran las fórmulas 62 y 63, respectivamente. Los compuestos de partida de fórmula 37 pueden obtenerse a partir de 13-metileritromicina A según el esquema 8. La transformación de compuestos de fórmula 37 en los de fórmula 64 puede conseguirse siguiendo sustancialmente

los mismos procedimientos que los descritos en WO 99/35157. Los grupos 2'-hidroxilo y 4''-hidroxilo de compuestos de fórmula 37 pueden protegerse utilizando los procedimientos resumidos en Greene and Wuts, pág. 10-442, para proporcionar

5 compuestos de fórmula 59, en la que P¹ y P² representan el mismo o diferente grupo protector. Los grupos protectores preferidos son sililéteres, como trimetilsililéter, o ésteres como acetato o benzoato. Puede conseguirse la carbonación

10 cíclica en las posiciones 11,12 de compuestos de fórmula 59 para proporcionar compuestos de fórmula 60 utilizando una serie de procedimientos, incluyendo DBU y carbonildiimidazol o isocianato de tricloroacetilo. Los compuestos de fórmula 60 pueden convertirse en los de fórmula 61 mediante una serie de rutas sintéticas utilizando procedimientos convencionales

15 conocidos por los expertos en la técnica. Los compuestos de fórmula 61 pueden experimentar eliminación beta en presencia de una base como DBU o trietilamina. La reacción de los compuestos de fórmula 62 con carbonildiimidazol y una base como DBU o un hidruro metálico pueden proporcionar compuestos

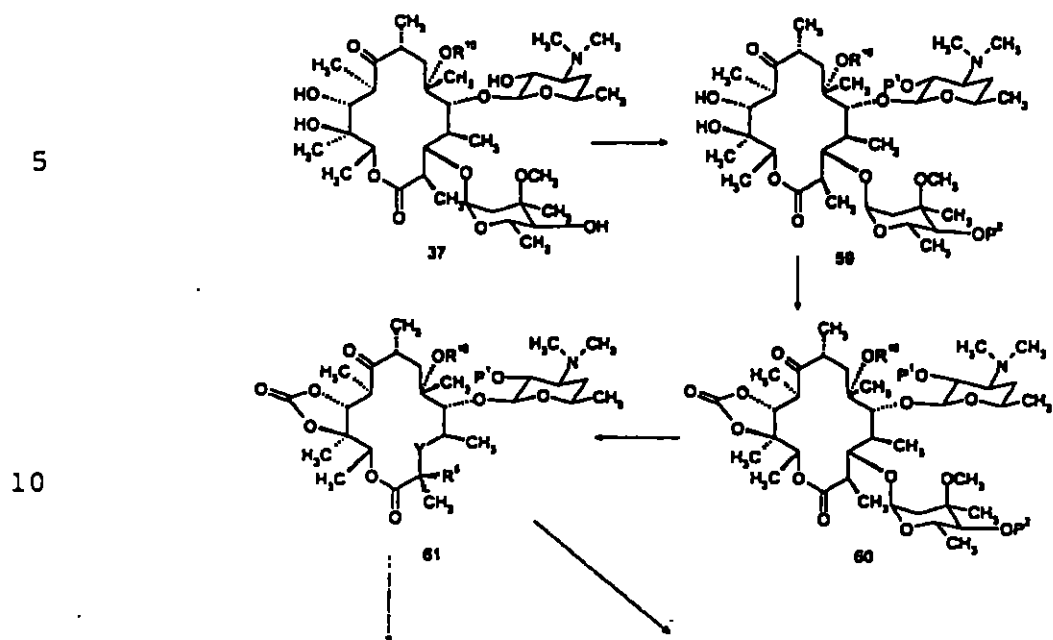
20 de fórmula 63. Los compuestos de fórmula 61 pueden convertirse directamente en compuestos de fórmula 63 mediante tratamiento con una base y carbonildiimidazol. La adición de compuestos de fórmula 63 con R⁶B¹NH₂, en la que R⁶ y B¹ son como se definieron anteriormente, siguiendo sustancialmente los

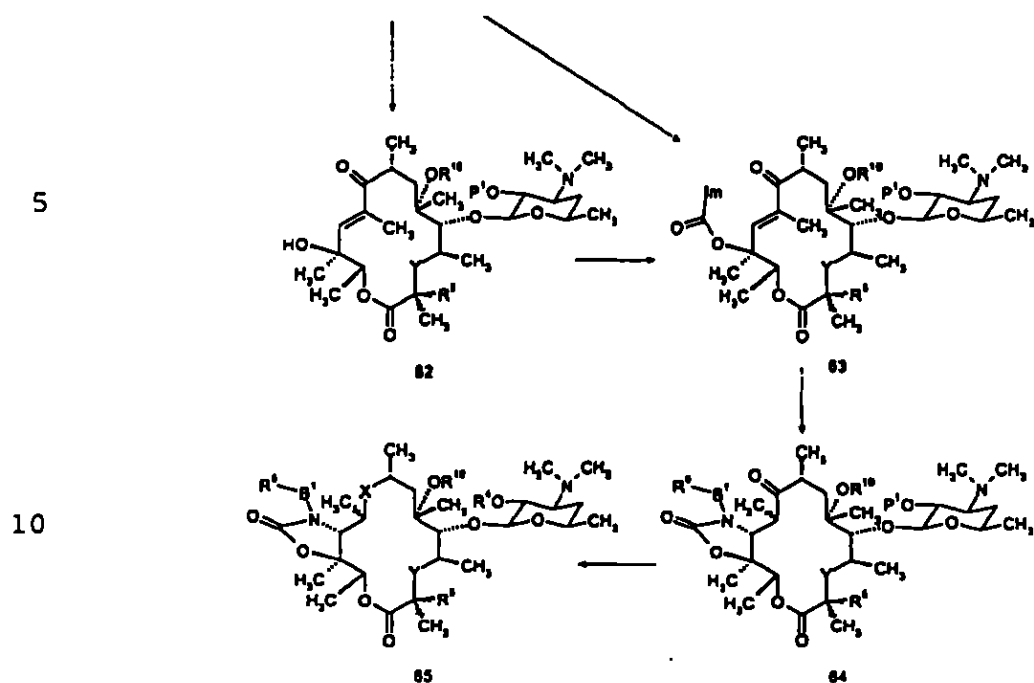
25 mismos procedimientos que los reseñados por Agouridas et al.,

J. Med. Chem., vol. 41, pág. 4080-4100 (1998) (de aquí en adelante "Aqouridas"), W.W. Baker et al., J. Org. Chem., pág. 2340-2345 (1988), o G. Griesgraber et al., J. Antibiotics, vol. 49, pág. 465-77 (1996), pueden proporcionar compuestos
5 de fórmula 64. El grupo protector del 2'hidroxilo de compuestos de fórmula 64 puede eliminarse utilizando procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. La manipulación química convencional adicional del 2'hidroxilo de compuestos de fórmula 64 puede
10 proporcionar compuestos de fórmula 65.

137

ESQUEMA 15

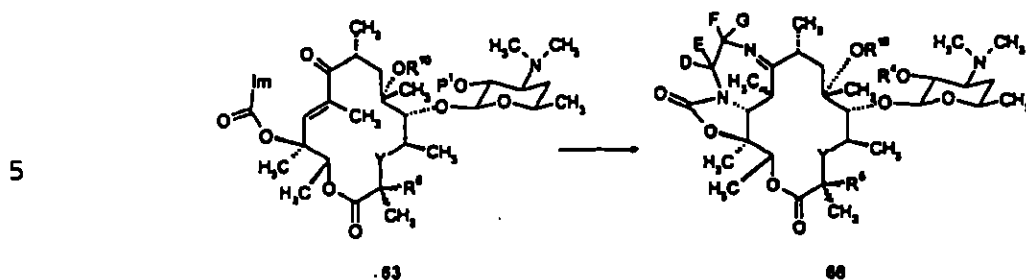




Esquema 16

El esquema 16 describe la síntesis de compuestos de fórmula 1 en la que R^1 y R^2 , junto con X forman dos anillos adicionales como muestra la fórmula 66. Los compuestos de partida de fórmula 63 están disponibles del esquema 15. La reacción de compuestos de fórmula 63 con $NH_2C(D)(E)C(F)(G)NH_2$, en la que D, E, F y G son como se definieron anteriormente, seguida de desprotección de P^1 en 2' y la posterior manipulación química convencional del 2'hidroxilo puede proporcionar compuestos de fórmula 66

ESQUEMA 16



Esquema 17

10 El esquema 17 describe la síntesis de compuestos de fórmula 1, en la que R^1 y R^2 junto con X forman dos anillos adicionales como muestra la fórmula 72. Los compuestos de partida de fórmula 67 pueden prepararse según el esquema 15. La oximación de los compuestos de fórmula 68 puede llevarse

15 a cabo utilizando procedimientos convencionales bien conocidos para los expertos en la técnica. La conversión de compuestos de fórmula 68, en la que R^3 es hidrógeno, a los de fórmula 69, puede conseguirse utilizando un agente reductor como $TiCl_3$, seguido de $NaBH_3CN$ o por hidrogenación catalítica.

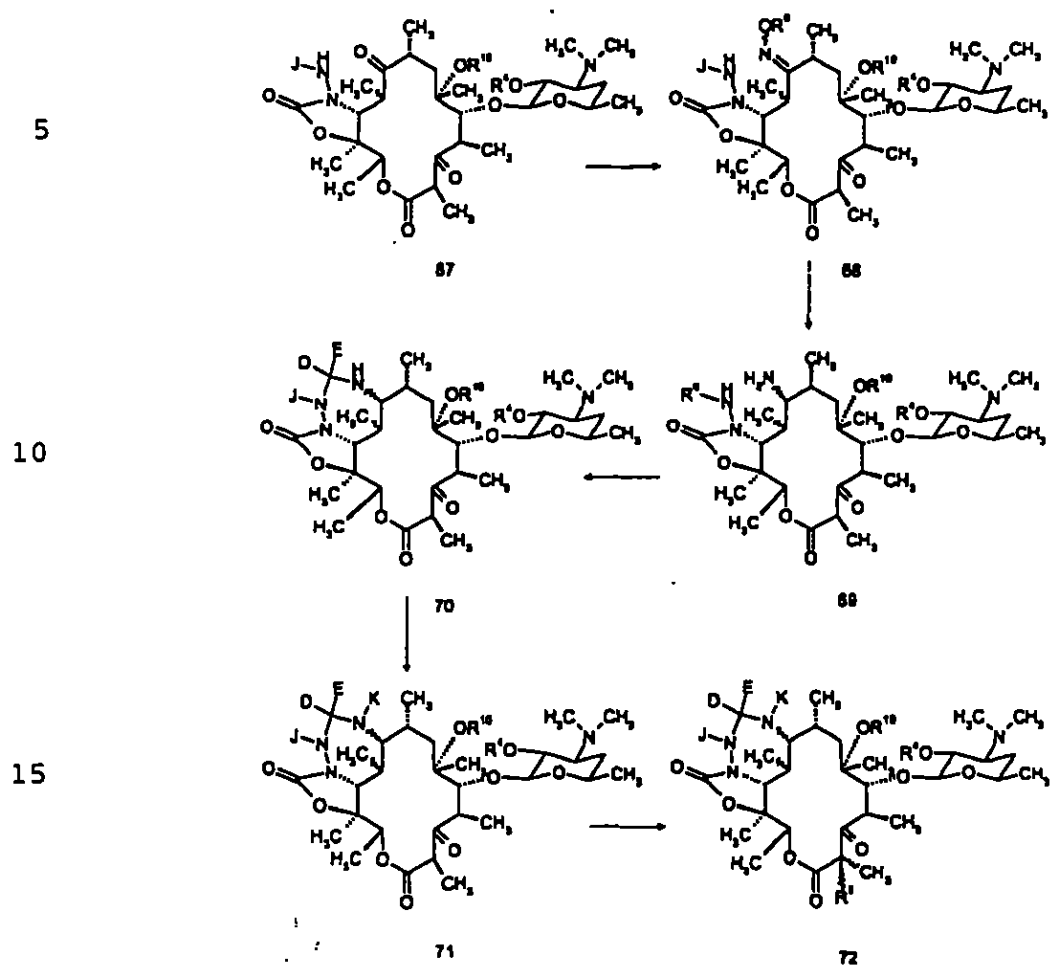
20 La reacción de compuestos de fórmula 69 con $C(D)(E)(O)$, en la que D y E son como se definieron anteriormente, en presencia de un ácido como ácido fórmico o ácido acético, puede generar compuestos de fórmula 70 que pueden someterse a alquilación reductora o alquilación directa para

25 proporcionar compuestos de fórmula 71. El tratamiento de

140
5/17

compuestos de fórmula 71 con una base seguido de un agente halogenante o un electrófilo apropiado, utilizando los procedimientos descritos en WO 99/21865, publicada el 6 de mayo de 1999, puede generar compuestos de fórmula 72.

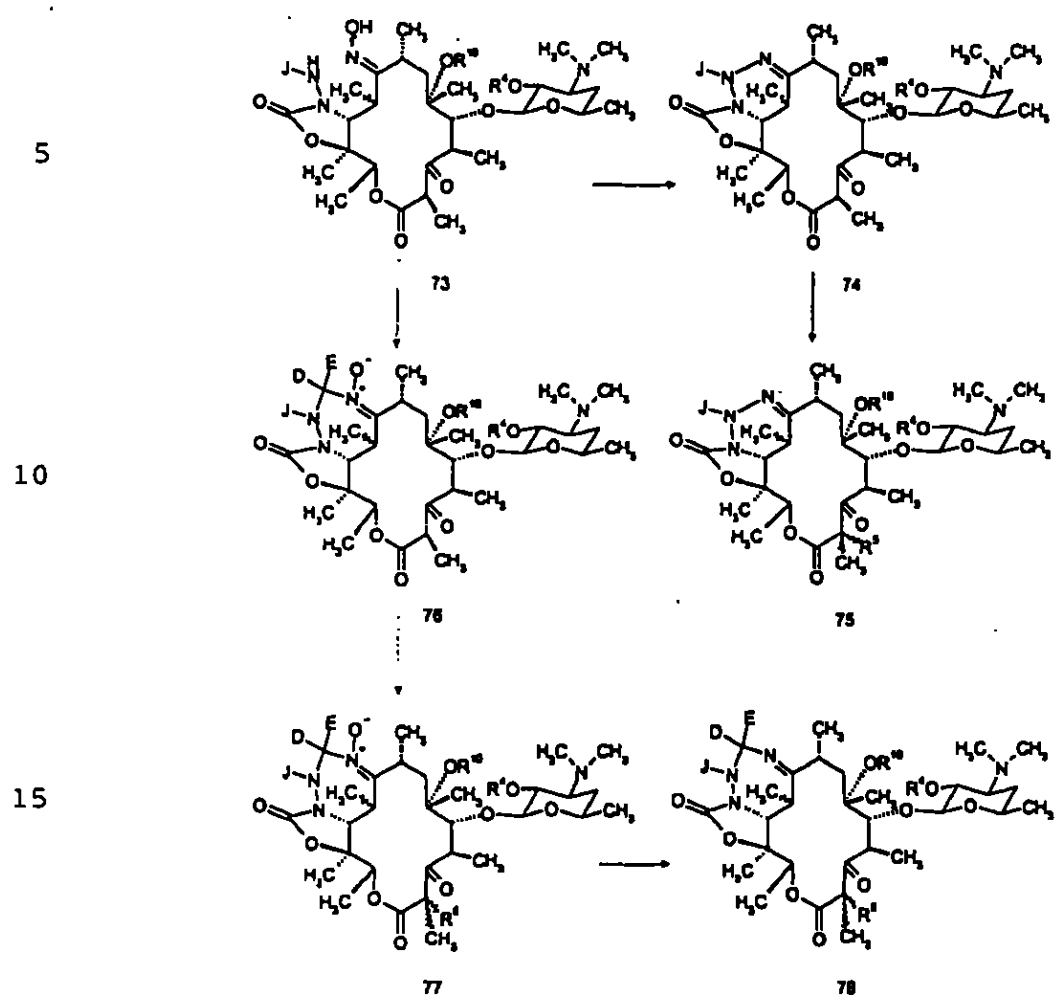
- 5 Ejemplos de bases adecuadas incluyen hidruro de sodio, hidruro de potasio, DBU, diisopropilamida de litio, sodio o potasio, o hidruro de potasio. Ejemplos de agentes halogenantes adecuados incluyen bis(tetrafluoroborato) de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazonibiciclo[2.2.2]octano y
- 10 $(\text{ArSO}_2)_2\text{-N-halógeno}$, en la que Ar es un arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$.

ESQUEMA 17Esquema 18

El esquema 18 describe la síntesis de compuestos de fórmula 1 en la que R¹ y R² junto con X forman dos anillos adicionales como muestran las fórmulas 75, 77 y 78. Los 25 compuestos de partida de fórmula 73 pueden prepararse según

el esquema 17. El tratamiento de compuestos de fórmula 73 con cloruro de tosilo o cloruro de mesilo y una base como trietilamina, piridina o DBU puede proporcionar compuestos de fórmula 74. El tratamiento de compuestos de fórmula 74 con una base seguido de un agente halogenante o un electrófilo apropiado puede generar compuestos de fórmula 75. Ejemplos de bases adecuadas incluyen hidruro de sodio, hidruro de potasio, DBU, diisopropilamida de litio, sodio o potasio, o hidróxido de potasio o sodio. Ejemplos de agentes halogenantes adecuados incluyen bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil)-4-fluoro-1,4-diazonibiciclo[2.2.2]octano y $(\text{ArSO}_2)_2\text{-N-halógeno}$, en la que Ar es un arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$. La reacción de compuestos de fórmula 73 con C(D)(E)(O) , en donde D y E son como se definieron anteriormente, en presencia de un ácido como ácido fórmico o ácido acético puede proporcionar compuestos de fórmula 76. Los compuestos de fórmula 76 pueden convertirse en los de fórmula 77 de manera similar a la conversión de compuestos de fórmula 74 en los de fórmula 75. La reducción de compuestos de fórmula 77 en los de fórmula 78 puede llevarse a cabo utilizando un agente reductor, por ejemplo trifenilfosfina, o mediante hidrogenación catalítica siguiendo sustancialmente los mismos procedimientos que los descritos en WO 98/21865.

ESQUEMA 18



Esquema 19

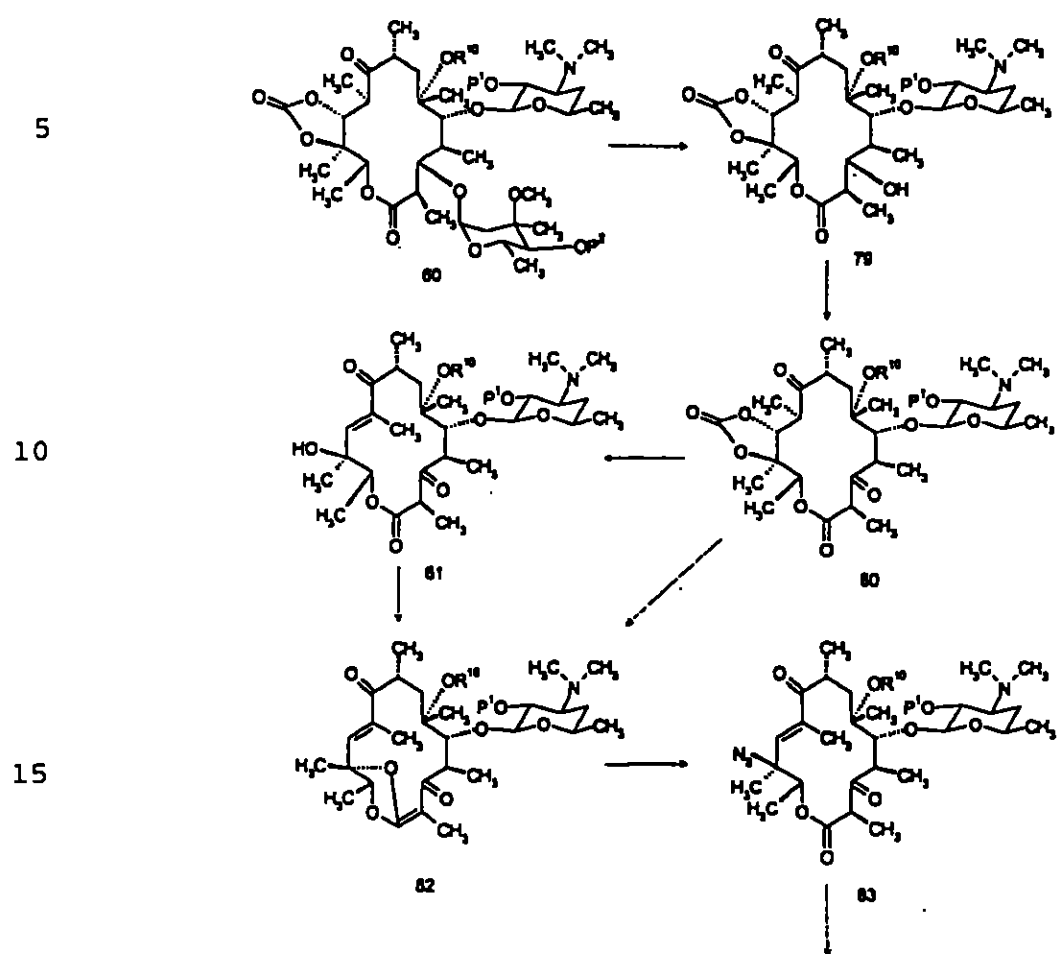
El esquema 19 describe la síntesis de compuestos de fórmula 1 en la que R¹ junto con R² forman una urea cíclica como muestra la fórmula 86. Los compuestos de partida de fórmula 60 pueden obtenerse a partir de 13-metileritromicina

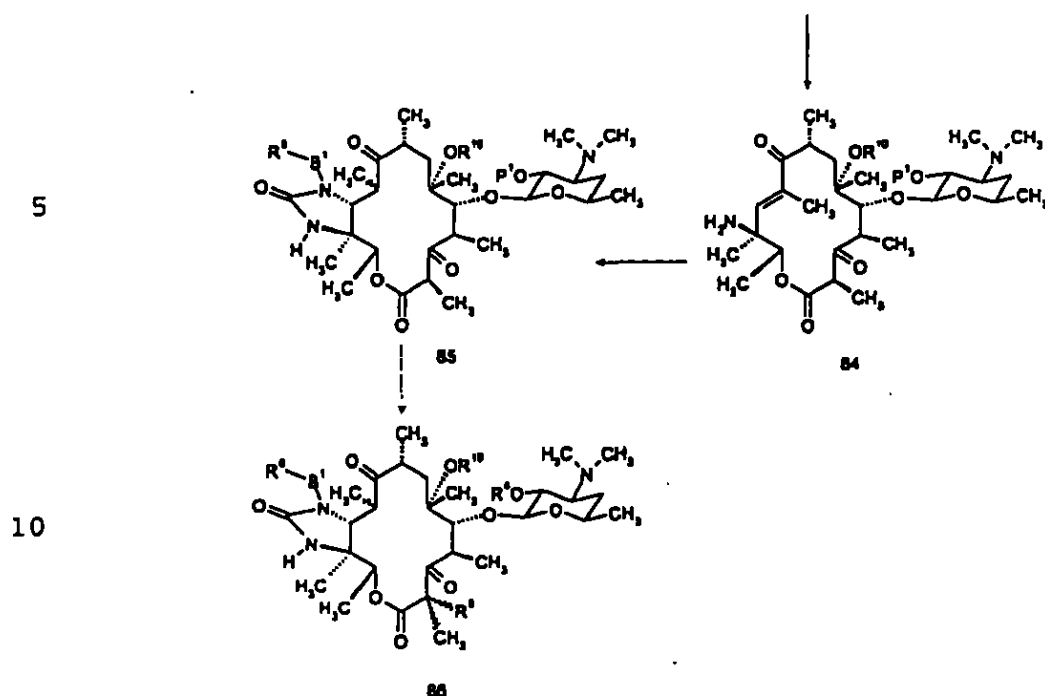
h/1

A según el esquema 15. El radical cladinosa de los compuestos de fórmula 60 puede eliminarse para proporcionar compuestos de fórmula 79 mediante tratamiento con un ácido como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. Puede conseguirse la oxidación de compuestos de fórmula 79, para proporcionar compuestos de fórmula 80, utilizando una serie de procedimientos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica, como el procedimiento modificado de Pfitzner-Moffat como se describe en Agouridas, pág. 4080-4100. La reacción de compuestos de fórmula 80 con una base como trietilamina o DBU puede promover la eliminación beta para generar los alcoholes de fórmula 81. Los compuestos de fórmula 81 pueden convertirse en los de fórmula 82 mediante tratamiento con carbonildiimidazol y una base como trietilamina o DBU. Los compuestos de fórmula 80 pueden convertirse directamente en los de fórmula 82 haciendo reaccionar los compuestos de fórmula 80 con carbonildiimidazol y una base, como DBU y trietilamina. La reacción de apertura del acetal puede llevarse a cabo para proporcionar las azidas de fórmula 83 mediante el tratamiento de compuestos de fórmula 82 con un reactante azida, como TMS-N₃, en presencia de un ácido de Lewis, como Me₃Al o Me₃AlCl. La conversión de compuestos de fórmula 83 en los de fórmula 84 puede conseguirse mediante reducción con un agente reductor como trifenilfosfina o por hidrogenación catalítica. La reacción de compuestos de

fórmula 84 con una base, como hidruro metálico o DBU, y carbonildiimidazol seguido por $R^6B'NH_2$, en el que R^6 y B' son como se definieron anteriormente, puede proporcionar las ureas cíclicas en las posiciones 11,12 de fórmula 85. El grupo protector en 2' puede eliminarse utilizando los procedimientos resumidos en Green and Wuts, pág. 10-442. La manipulación química convencional posterior del grupo 2'hidroxilo puede proporcionar compuestos de fórmula 86.

ESQUEMA 19





Esquema 20

El esquema 20 describe la síntesis de compuestos de fórmula 1 en la que R^1 junto con Y forman un cetral cíclico como muestra la fórmula 88. Los compuestos de partida de fórmula 38 pueden obtenerse de 13-metileritromicina A

20 utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. El radical cladinosa de los compuestos de fórmula 38 puede eliminarse para proporcionar compuestos de fórmula 87 mediante tratamiento con un ácido, como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. Los cetales de fórmula 88 pueden formarse

25 a partir de los compuestos de fórmula 87 mediante reacción

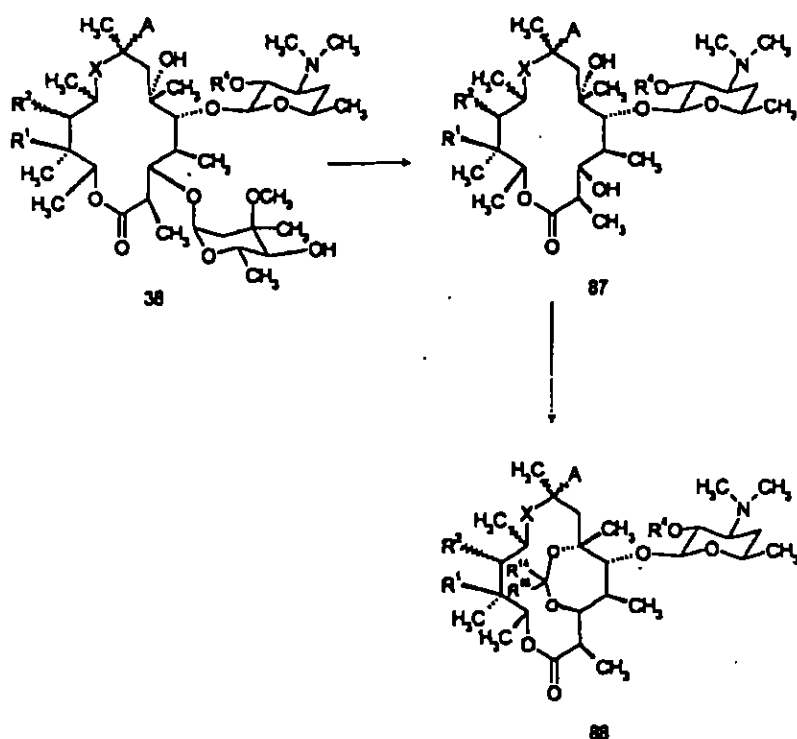
148
17/1

con $R^{14}R^{15}C(O)$, en la que R^{14} y R^{15} son como se definieron anteriormente, en presencia de un ácido. El ácido preferido es ácido para-toluenosulfónico.

5

ESQUEMA 20

10



15

20 Los compuestos de la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Dichas mezclas diastereoisoméricas pueden separarse en sus diastereoisómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante procedimientos conocidos por los expertos en la
25 técnica, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización

149
174
171

fraccionada. Pueden separarse los enantiómeros convirtiendo las mezclas de enantiómeros en una mezcla de diastereoisómeros mediante reacción con un compuesto apropiado ópticamente activo (por ejemplo alcohol), separando
5 los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo por hidrólisis) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Todos dichos isómeros, incluyendo las mezclas de enantiómeros, las mezclas de diastereoisómeros, los diastereoisómeros puros y los
10 enantiómeros puros, se consideran parte de la invención.

Los compuestos de fórmulas 1 y 1A que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque dichas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para su administración
15 a animales (incluyendo mamíferos, peces y aves), a menudo es deseable en la práctica aislar un compuesto de fórmula 1 o 1A de la mezcla de reacción como una sal farmacéuticamente inaceptable, y después convertir simplemente esta última en el compuesto básico libre con un reactante alcalino, y
20 posteriormente convertir este último compuesto básico libre en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente por tratamiento del compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente
25 del ácido mineral u orgánico elegido en un medio disolvente

051

acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, como metanol o etanol. Mediante una cuidadosa evaporación del disolvente se obtiene fácilmente la sal sólida deseada. La sal de ácido deseada puede precipitarse también a partir de una disolución
5 de la base libre en un disolvente orgánico mediante adición a la disolución de un ácido mineral u orgánico apropiado.

Aquellos compuestos de fórmulas 1 y 1A que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales de base con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de
10 dichas sales incluyen las sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos y, particularmente, las sales de sodio y potasio. Estas sales pueden prepararse mediante técnicas convencionales. Las bases químicas que se utilizan como reactantes para preparar las sales de base
15 farmacéuticamente aceptables de esta invención son aquellas que forman sales de base no tóxicas con los compuestos ácidos de fórmulas 1 y 1A. Dichas sales no tóxicas incluyen aquellas derivadas de dichos cationes farmacológicamente aceptables como sodio, potasio, calcio y magnesio, etc. Estas sales
20 pueden prepararse mediante tratamiento de los correspondientes compuestos ácidos con una disolución acuosa que contiene los cationes deseados farmacológicamente aceptables, y después por evaporación de la disolución resultante hasta sequedad, preferiblemente a presión
25 reducida. De forma alternativa, pueden prepararse también

mediante mezcla de disoluciones en alcoholes inferiores de los compuestos ácidos y del alcóxido de metal alcalino deseado juntos y después evaporación de la disolución resultante a sequedad de la misma manera que antes. En cada caso, se prefiere utilizar cantidades estequiométricas de los reactivos para asegurar el final de la reacción y los máximos rendimientos del producto final deseado.

Los compuestos de fórmulas 1 y 1A y sus sales, promedicamentos y solvatos farmacéuticamente aceptables (en adelante referidos colectivamente como "los compuestos activos de esta invención ") pueden administrarse en solitario o en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables, en dosis única o múltiple. Un vehículo farmacéuticamente aceptable se seleccionará generalmente teniendo en cuenta la vía de administración pretendida y la práctica farmacéutica convencional.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden cualquiera de los compuestos de la presente invención, y sales, promedicamentos y solvatos de éstos farmacéuticamente aceptables, junto con cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados, a diluyentes o cargas sólidas inertes, disoluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen intercambiadores de

iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de liberación de medicamento autoemulsionantes (SEDDS), tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéuticas como Tweens u otras matrices de liberación

5 poliméricas similares, proteínas de suero, como albúmina de suero humano, polímeros de polietilenglicol como PEG-400, sustancias tampón como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos como

10 sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras,

15 polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno y lanolina.

Las composiciones farmacéuticas formadas utilizando los compuestos activos de esta invención pueden administrarse por vías oral, parenteral, inhalación de nebulizador, tópica,

20 rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un reservorio implantado. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener cualquier vehículo no tóxico convencional farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones

25 farmacéuticamente aceptables para aumentar la estabilidad del

compuesto formulado o de su forma de liberación. El término "parenteral" como se utiliza en la presente, incluye la inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraperitoneal, 5 intrasínovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

Para la administración parenteral, las formulaciones farmacéuticas de esta invención pueden estar en forma de disoluciones que contienen aceite de sésamo o cacahueté, 10 polipropilenglicol acuoso o disolución acuosa estéril. Las disoluciones acuosas deben estar adecuadamente tamponadas si es necesario y el diluyente líquido primero hacerse isotónico con suficiente suero salino o glucosa. Estas disoluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para la 15 administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados están todos fácilmente disponibles mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden 20 estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según técnicas conocidas en la técnica utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados (como por ejemplo Tween 80) y agentes 25 de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser

1251

también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una disolución de 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están

5 el manitol, agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Con este propósito, puede utilizarse cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono o diglicéridos

10 sintéticos. Los ácidos grasos, como ácido oleico y sus derivados glicérido, son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas.

15 Estas disoluciones o suspensiones en aceite pueden contener también un diluyente alcohol de cadena larga o dispersante como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se utilizan normalmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables como emulsiones y/o

20 suspensiones. Otros tensioactivos utilizados normalmente como Tweens y Spans y/o otros agentes emulsionantes similares o potenciadores de la biodisponibilidad que se utilizan normalmente en la fabricación de un sólido, líquido u otra forma de dosificación farmacéuticamente aceptable, pueden

25 utilizarse también con propósitos de formulación.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse oralmente en cualquier forma de dosificación oral aceptable, incluyendo, pero no limitado a, cápsulas de gelatina dura o blanda, comprimidos, polvos, pastillas, 5 emulsiones y suspensiones, dispersiones y disoluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que se utilizan normalmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Pueden emplearse varios excipientes como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de calcio 10 junto con disgregantes como almidón, metilcelulosa, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con agentes ligantes como polivinilpirrolidona, sucrosa, gelatina y goma arábiga. También se añaden típicamente agentes lubricantes como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco. 15 También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas para la administración oral en forma de cápsulas de gelatina rellenas duras o blandas. Los diluyentes preferidos para la administración oral en forma de cápsula incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de 20 alto peso molecular. Cuando las suspensiones y/o emulsiones acuosas se administran oralmente, el ingrediente activo está combinado con agentes emulsionantes y/o de suspensión y/o diluyentes como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y combinaciones de éstos. Si se desea, pueden añadirse ciertos 25 agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse también en forma de supositorios para la administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse mediante la mezcla de un compuesto de esta invención con un
5 excipiente adecuado no irritante que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal. El excipiente por lo tanto se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Dichos materiales incluyen, pero no están limitados a, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

10 La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de esta invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles por administración tópica. Para la administración
tópica a la piel, la composición farmacéutica debería estar
15 formulada con un ungüento adecuado que contenga los ingredientes activos suspendidos o disueltos en un vehículo. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de la invención incluyen, pero no están limitados a, aceite mineral, parafina líquida, vaselina blanca, propilenglicol,
20 mezcla de polioxietileno y polioxipropileno, cera emulsionante y agua. De forma alternativa, la composición farmacéutica puede estar formulada en una loción o crema adecuada que contenga el compuesto activo suspendido o
disuelto en un vehículo. Los vehículos adecuados incluyen,
25 pero no están limitados a, aceite mineral, monoestearato de

sorbitano, polisorbato 60, cera de cetilésteres, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse también tópicamente en el tracto intestinal inferior mediante una formulación de supositorio rectal o en una formulación adecuada de enema. Los parches transdérmicos tópicos se incluyen también en esta invención.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan según las técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como disoluciones en suero salino, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para aumentar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/o otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Para realizar los procedimientos de esta invención, se administra una dosis efectiva de un compuesto activo de esta invención a un animal susceptible o infectado (incluyendo mamíferos, peces y aves) por vía parenteral, oral, nasal, bucal, vaginal o rectal, o localmente como administración tópica en la piel y/o membranas mucosas. La vía de administración dependerá del mamífero, pez o ave que se esté tratando.

La dosis diaria estará normalmente en el intervalo de

alrededor de 0,25 a alrededor de 150 mg/kg de peso corporal del paciente a tratar, preferiblemente de alrededor de 0,25 a alrededor de 25 mg/kg. Típicamente, los compuestos y composiciones de esta invención se administrarán desde
5 alrededor de __ a alrededor de __ veces al día o, alternativamente, como infusión continua. Dicha administración puede utilizarse como terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales del vehículo para producir una dosificación
10 simple variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración.

Como el experto en la técnica apreciará, pueden ser necesarias dosis mayores o menores que las indicadas anteriormente. La dosificación específica y los regímenes de
15 tratamiento para cualquier paciente particular dependerán de una serie de factores, incluyendo la gravedad de la enfermedad, la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y dieta del paciente, el momento de la administración,
20 la tasa de excreción del medicamento, si se emplea un combinación de medicamentos, la gravedad y transcurso de la enfermedad, la disposición del paciente respecto de la enfermedad y el juicio del facultativo a cargo.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse
25 a un paciente como agente simple o en combinación con otros

651

agentes. Los compuestos de esta invención pueden coadministrarse con otros compuestos de esta invención o con otros agentes antibacterianos o antiprotozoarios para aumentar el efecto de la terapia. Las terapias de combinación

5 según esta invención pueden ejercer un efecto aditivo o sinérgico antibacteriano o antiprotozoario, por ejemplo debido a que cada agente componente de la combinación puede actuar en un sitio diferente o por medio de un mecanismo diferente. El uso de dichas terapias de combinación puede

10 reducir también ventajosamente la dosificación de un agente antibiótico convencional dado que se necesitaría para un efecto terapéutico deseado, comparado con la administración de ese agente como única terapia. Dichas combinaciones pueden reducir o eliminar los efectos secundarios de las terapias

15 de antibióticos convencionales, no interfiriendo con la actividad antibiótica de estos agentes. Estas combinaciones reducen el potencial de resistencia a terapias de agente único, minimizando cualquier toxicidad asociada. De forma alternativa, las composiciones farmacéuticas según esta

20 invención, pueden estar comprendidas en una combinación de un compuesto de esta invención y otro agente con un efecto terapéutico o profiláctico distinto.

Cuando los compuestos de esta invención se administran en terapias de combinación con otros agentes, pueden

25 administrarse de forma secuencial o simultánea al paciente.

Los agentes adicionales pueden administrarse de forma separada, como parte de un régimen de dosis múltiple, de los compuestos de la invención. De forma alternativa, esos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación simple, 5 mezclados con los componentes de esta invención en una composición simple. Las composiciones farmacéuticas según esta invención pueden comprender una combinación de un agente antibacteriano o antiprotozoario, según esta invención, y uno o más agentes terapéuticos.

10 La actividad de cada compuesto de la presente invención puede ensayarse de diversas maneras. Por ejemplo, se demuestra la actividad de cada uno de los compuestos de la presente invención frente a patógenos bacterianos y protozoarios mediante la capacidad de cada compuesto de 15 inhibir el crecimiento de cepas definidas de patógenos humanos (ensayo I) o animales (ensayos II y III).

Ensayo I

El ensayo I, descrito a continuación, emplea criterios 20 metodológicos y de interpretación convencionales. Este ensayo está diseñado para identificar las modificaciones químicas que pueden conducir a compuestos que evitan los mecanismos de resistencia a macrólidos definidos. El ensayo I emplea un panel de cepas bacterianas que incluye un serie de especies 25 patogénicas blanco, incluyendo representantes de los

161
7/

mecanismos de resistencia a macrólidos caracterizados anteriormente. El uso de este panel demuestra la relación entre la estructura química de un compuesto y su actividad con respecto a la potencia, espectro de actividad y elementos

5 estructurales o modificaciones que pueden ser necesarias para obviar mecanismos de resistencia. Los patógenos bacterianos que se incluyen en el panel de selección se muestran en la tabla a continuación. En muchos casos, tanto la cepa parental susceptible a macrólido como la cepa resistente a macrólido

10 derivada de ésta están disponibles para proporcionar una evaluación más exacta de la capacidad del compuesto de evitar el mecanismo de resistencia.

Las cepas que contienen el gen con la designación *ermA/ermB/ermC* son resistentes a antibióticos macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B. La resistencia se debe a

15 la modificación (metilación) de moléculas 23S de rRNA por una metilasa Erm, que generalmente evita la unión de las tres clases estructurales. Se han descrito dos tipos de eflujo de macrólido, *mrsA* codifica un componente de un sistema de

20 eflujo en estafilococos que evita la entrada de macrólidos y estreptograminas, mientras que *mefA/E* codifica una proteína transmembrana que parece efluir sólo macrólidos. Puede tener lugar la inactivación de antibióticos macrólidos y puede estar mediada por una fosforilación del 2'hidroxilo (mph) o

25 por un corte de la lactona macrocíclica (esterasa). Las cepas

162
162

pueden caracterizarse utilizando tecnología de reacción en cadena con polimerasa (PCR) convencional y/o secuenciación del determinante de resistencia. El uso de tecnología PCR en esta solicitud se describe en J. Sutcliffe et al., "Detection
5 of Erythromycin-Resistant Determinants by PCR", Antimicrobial Agents and Chemotherapy, vol. 40. n° 11, pág. 2562-2566 (1996).

Los compuestos del ensayo se disuelven inicialmente en dimetilsulfóxido (DMSO) como disoluciones madre de 40 mg/ml.

10 El ensayo antibacteriano se lleva a cabo en bandejas de microvaloración y se interpreta según la guía de Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests- 6ª edición, Estándar aprobado, publicado por The National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), se
15 utiliza la concentración inhibitoria mínima (MIC) para comparar las cepas. Los términos "acr AB" y "parecido a acr AB" indican que existe una bomba de eflujo de multimedamento intrínseca en la cepa.

	Designacion de la cepa	Mecanismo(s) de resistencia a macrólido
	Staphylococcus aureus 1116	parental susceptible
	Staphylococcus aureus 1117	ErmB
	Staphylococcus aureus 0052	parental susceptible
5	Staphylococcus aureus 1120	ErmC
	Staphylococcus aureus 1032	msrA, mph, esterasa
	Staphylococcus hemolyticus 1006	msrA, mph
	Streptococcus pyogenes 0203	parental susceptible
10	Streptococcus pyogenes 1079	ErmB
	Streptococcus pyogenes 1062	parental susceptible
	Streptococcus pyogenes 1061	ErmB
	Streptococcus pyogenes 1064	MefA
	Streptococcus agalactiae 1024	parental susceptible
15	Streptococcus agalactiae 1023	ErmB
	Streptococcus pneumoniae 1016	susceptible
	Streptococcus pneumoniae 1046	ErmB
	Streptococcus pneumoniae 1095	ErmB

	Streptococcus pneumoniae 1175	MefE
	Haemophilus influenzae 0085	susceptible, parecido a acr AB
	Haemophilus influenzae 0131	susceptible, parecido a acr AB
	Moraxella catarrhalis 0040	susceptible
5	Moraxella catarrhalis 1055	resistencia intermedia a eritromicina
	Escherichia coli 0266	susceptible, acr AB
	Haemophilus influenzae 1100	susceptible, parecido a acr AB

El ensayo II se utiliza como ensayo para la actividad
10 contra *Pasteurella multocida*.

Ensayo II

Este ensayo se basa en el procedimiento de dilución
líquida en formato microlitro. Se inoculó una sola colonia
15 de *P. multocida* (cepa 59A067) en 5 ml de caldo de infusión
de corazón y cerebro (BHI). Se prepararon los compuestos de
ensayo solubilizando 1 mg del compuesto en 125 μ l de
dimetilsulfóxido (DMSO). Se prepararon diluciones del
compuesto de ensayo utilizando caldo BHI sin inocular. Las

165
concentraciones del compuesto de ensayo utilizadas oscilaban entre 200 µg/ml y 0,098 µg/ml en diluciones en serie al doble. El BHI inoculado con *P. multocida* se diluyó con caldo BHI sin inocular para obtener una suspensión de 10⁴ células
5 por 200 µl. Las suspensiones de células BHI se mezclaron con las respectivas diluciones en serie del compuesto de ensayo y se incubaron a 37°C durante 18 horas.

La concentración inhibitoria mínima (MIC) es igual a la concentración del compuesto que exhibe el 100% de inhibición
10 del crecimiento de *P. multocida* determinada por comparación con un control sin inocular.

El ensayo III se utiliza para ensayar la actividad contra *Pasteurella haemolytica*.

Ensayo III

15 Este ensayo está basado en el procedimiento de dilución en agar utilizando un Steers Replicator. Se inoculan de dos a cinco colonias aisladas de una placa de agar en caldo BHI y se incuban durante la noche a 37°C con agitación (200 rpm). La siguiente mañana se inoculan 300 µl del precultivo
20 completamente crecido de *P. haemolytica* en 3 ml de caldo BHI reciente y se incuba a 37°C con agitación (200 rpm). Se disuelven las cantidades apropiadas de los compuestos de ensayo en etanol y se preparan una serie de diluciones en serie al doble. Se mezclan 2 ml de las respectivas diluciones
25 en serie con 18 ml de agar BHI fundido y solidificado. Cuando

el cultivo de *P. haemolytica* inoculado alcance una densidad estándar de 0,5 McFarland, se inoculan alrededor de 5 µl de cultivo de *P. haemolytica* en placas de agar de BHI que contienen las diversas concentraciones del compuesto de
5 ensayo utilizando un Steers Replicator y se incuban durante 18 horas a 37°C. Las concentraciones iniciales del compuesto de ensayo oscilan entre 100-200 µg/ml.

La MIC es igual a la concentración de compuesto de ensayo que exhibe un 100% de inhibición del crecimiento de
10 *P. haemolytica*, determinada en comparación con un control sin inocular.

La actividad in vivo de los compuestos de la presente invención puede determinarse mediante estudios de protección animal convencionales bien conocidos por los expertos en la
15 técnica que normalmente se llevan a cabo en ratones. El ensayo IV es un ejemplo de estudio de protección animal llevado a cabo en ratones y utilizado para ensayar la actividad frente a *P. multocida*.

20

Ensayo IV

Los ratones se distribuyen en jaulas (10 por jaula) a su llegada y se les deja aclimatarse durante un mínimo de 48 horas antes de utilizarlos. Se inoculan los animales con 0,5 ml de una suspensión bacteriana de 3×10^3 CFU/ml (*P.*
25 *multocida*, cepa 59A006) intraperitonealmente. Cada

169
7/11

experimento tiene al menos 3 grupos de control no medicados, incluyendo uno infectado con una dosis de infección x 0,1 y dos infectados con una dosis de infección x 1, también puede utilizarse un grupo de datos de infección x 10. Generalmente, 5 todos los ratones de un estudio dado se infectan en 30-90 minutos, especialmente si se utiliza una jeringuilla repetidora (como una jeringuilla Cornwall(R)) para administrar la infección. Treinta minutos después de haber comenzado la aplicación de la infección, se da el primer 10 tratamiento con compuesto. Puede ser necesario que una segunda persona empiece la dosificación del compuesto si no todos los animales se han infectado al final de los 30 minutos. Las vías de administración son subcutánea u oral. Las dosis subcutáneas se administran en la piel suelta de la 15 nuca, mientras que las dosis orales se dan por medio de agujas de alimentación. En ambos casos se utiliza un volumen de 0,2 ml por ratón.

Los compuestos de ensayo se administran 30 minutos, 4 horas y 24 horas después de la aplicación de la infección. 20 En cada ensayo se incluye un compuesto control de eficacia conocida administrado por la misma vía. Los animales se observan diariamente, y se registra el número de supervivientes de cada grupo. El control del modelo *P. multocida* continúa durante 96 horas (4 días) después de la 25 aplicación de la infección.

La PD_{50} es una dosis calculada a la que el compuesto de ensayo protege al 50% del grupo de ratones de la mortalidad debida a una infección bacteriana que sería letal en ausencia del tratamiento con medicamento.

5

EJEMPLO 1

Compuesto de fórmula 14

Se disuelven 200 mg de 13-metileritromicina A en 10 ml de piridina anhidra. Se añade clorhidrato de hidroxilamina
10 (0,146 g, 7,5 equivalentes), y la disolución se procesa a 60°C y se agita durante 24 horas. La reacción se activa por decantación en 25 ml de una mezcla 1:1 de cloruro de metileno y agua. Se ajusta el pH a 10 utilizando NaOH 1N, se extrae con 3 x 25 ml de cloruro de metileno y se seca sobre Na_2SO_4 .
15 La filtración y concentración del filtrado proporciona un producto sólido amarillo claro. El producto (0,195 g) se purifica por HPLC proporcionando el compuesto del título como sólido blanco (0,085 g).

EM: m/z 735 (M+H).

20

EJEMPLO 2

Compuesto de fórmula 15

Se disuelven 70 mg del compuesto de fórmula 14, obtenido del ejemplo 1, en 1,5 ml de acetona. Se añade una disolución
25 acuosa (0,33 ml) de Na_2HCO_3 (1,0 g en 10,0 ml de agua) y la

mezcla resultante se enfría a 0°C. Se añade una disolución (0,1 ml) de cloruro de para-toluenosulfonilo (0,380 g) en acetona (1,0 ml), se enfría a 0°C y se agita la mezcla durante la noche. La reacción se procesa decantando en 30 ml de una mezcla 1:1 de cloruro de metileno y agua. Se ajusta el pH a 10 utilizando NaOH 1 N, se extrae con 3 x 20 ml de cloruro de metileno, y se seca sobre Na₂SO₄. La filtración y concentración del filtrado proporciona el compuesto del título como sólido (0,062 g).

10 EM: m/z 717 (M+H).

EJEMPLO 3

Compuesto de fórmula 16

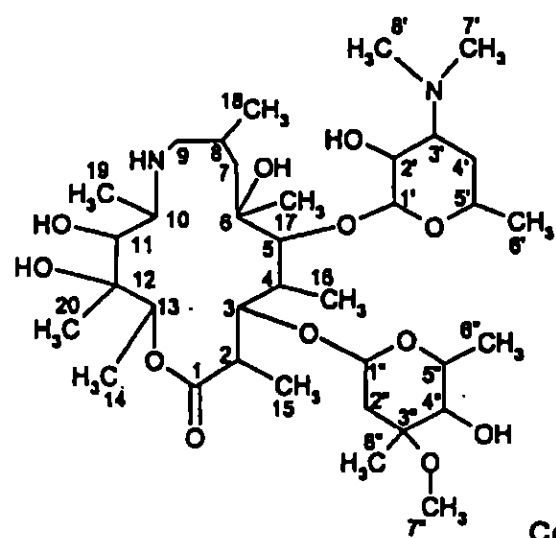
Se disuelven 60 mg del compuesto de fórmula 16 obtenido del ejemplo 2 en 0,50 ml de tetrahidrofurano y 2,5 ml de etilenglicol y después se enfría a 0-5°C. Se añade NaBH₄ (0,047 g) y la reacción se agita durante 10 horas a 0-5°C. La reacción se procesa decantando en 20 ml de una mezcla 1:1 de cloruro de metileno y agua. La fase acuosa se reextrae con 1 x 10 ml de cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinan y se secan sobre Na₂SO₄. La filtración y concentración del filtrado proporciona el compuesto del título como sólido (0,037 g).

EM: m/z 721 (M+H).

25

158

5



Compuesto 16

10

N° de carbono	¹³ C (ppm)	¹ H (ppm)
1	178,13	-
2	45,24	2,72
3	78,06	4,31
4	43,18	2,06
5	83,33	3,70
6	74,42	-
7	43,15	1,78 1,44
8	30,52	1,82

20

5	9	57,93	3,10 1,97
	10	57,17	2,71
	11	72,68	3,74
	12	74,33	-
	13	73,52	4,87
10	14	13,58	1,28 (3)
	15	14,24	1,21 (3)
	16	9,69	1,10 (3)
	17	28,04	1,34 (3)
	18	22,52	1,00 (3)
15	19	14,78	1,22 (3)
	20	16,36	1,14 (3)
	1'	103,28	4,48
	2'	71,28	3,26
	3'	66,28	2,49
	4'	29,14	1,71 1,27
	5'	69,19	3,56

5	6'	21,83	1,27 (3)
	7'	40,80	2,33 (3)
	8'	40,80	2,33 (3)
	1''	95,16	5,14
	2''	35,21	2,42
10			1,63
	3''	73,46	-
	4''	78,58	3,08
	5''	65,95	4,12
	6''	18,60	1,36 (3)
	7''	49,90	3,39 (3)
	8''	22,07	1,29 (3)

EJEMPLO 4

15 Compuesto de fórmula 17 en la que R⁹ es Me

Se disuelve el compuesto de fórmula 17, obtenido del ejemplo 3, en cloroformo. Se añade formaldehído al 37% (3,0 equivalentes) y ácido fórmico (3,0 equivalentes) y la disolución se agita a 45-50°C durante 12-24 horas. Se
 20 concentra la mezcla de reacción al vacío. Después se disuelve el residuo en 1-2 ml de cloruro de metileno. Después se

añaden 2-5 ml de disolución saturada de NaHCO_3 . Se separan las capas y se reextrae la capa acuosa con un volumen igual de cloruro de metileno. Se combinan las capas orgánicas y se secan sobre Na_2SO_4 . La filtración, concentración y aislamiento
5 proporcionan el compuesto del título como sólido.

EJEMPLO 5

Compuesto de fórmula 23

Se disuelve el compuesto de fórmula 14, obtenido del
10 ejemplo 4, en etanol. Se añade hidróxido de litio monohidrato y se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se concentra la reacción al vacío y se reparte entre salmuera y acetato de etilo. El pH de la mezcla de reacción se ajusta a 9-10. Se extrae la mezcla de reacción
15 con acetato de etilo y se seca sobre Na_2SO_4 . Se produce una proporción de isómeros E:Z 4:1. Se purifica el producto bruto por cromatografía sobre sílice o cristalización en nitrometano dando el compuesto del título.

20

EJEMPLO 6

Compuesto de fórmula 24

Se disuelve el compuesto de fórmula 23, obtenido del ejemplo 5, en acetona. Se añade una disolución acuosa 0,1 M de NaHCO_3 (2 equivalentes) y la mezcla resultante se enfría
25 a 0-5°C. Se añade una disolución 0,1 M de cloruro de para-

toluenosulfonilo en acetona y la mezcla se agita durante la noche. La reacción se procesa por decantación en 25 ml de una mezcla 1:1 de cloruro de metileno y agua. El pH de la mezcla de reacción se ajusta a 9-10 utilizando NaOH 1N. La mezcla de reacción se extrae con 3 x 20 ml de cloruro de metileno y se seca sobre Na₂SO₄. La filtración, concentración y aislamiento proporcionan el compuesto del título como producto sólido.

10

EJEMPLO 7Compuesto de fórmula 26

Procedimiento A: Se disuelve el compuesto de fórmula 24, obtenido del ejemplo 6, en ácido acético glacial. Se añade el catalizador óxido de platino (50% en moles) y la reacción se purga con nitrógeno, se coloca a 344,7 kPa de hidrógeno y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añade más catalizador óxido de platino (50% en moles) y la reacción se purga con nitrógeno, se coloca a 344,7 kPa de hidrógeno y se agita a temperatura ambiente durante 24-48 horas más. La reacción se procesa mediante filtración a través de Celite™. Se añade un volumen de 25 ml de agua y se ajusta el pH de la mezcla de reacción a 9-10 utilizando NaOH 1N. Se extrae la mezcla de reacción con 3 x 25 ml de cloruro de metileno y se seca sobre Na₂SO₄. La filtración y concentración proporcionan el compuesto del título como

producto sólido.

Procedimiento B: Se disuelve el compuesto de fórmula 24 en 0,5 ml de MeOH y se enfría a 0-5°C. Se añade NaBH₄ (10 equivalentes) y la reacción se agita durante 4 horas a 0-5°C, se calienta a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La reacción se procesa por decantación en 10 ml de una mezcla 1:1 de cloruro de metileno y agua. El pH de la mezcla de reacción se ajusta a 8-9 utilizando NaOH 1N, se extrae con 3 x 5 ml de cloruro de metileno y se seca sobre Na₂SO₄. La filtración y concentración proporcionan el compuesto del título como producto sólido.

EJEMPLO 8

Compuesto de fórmula 27 en el que R⁹ es Me

Se disuelve el compuesto de fórmula 26, obtenido del ejemplo 7, en cloroformo. Se añade formaldehído al 37% (1,0 equivalentes) y ácido fórmico (1,0 equivalentes) y la disolución se agita a 45-50°C durante 48-72 horas. Después, la mezcla de reacción se decanta en una mezcla 1:1 de cloroformo y agua. Se ajusta el pH de la mezcla de reacción a 9-10 utilizando NaOH 1N y se extrae la mezcla de reacción con cloroformo y se seca sobre Na₂SO₄. La filtración y concentración proporcionan el compuesto del título como producto sólido.

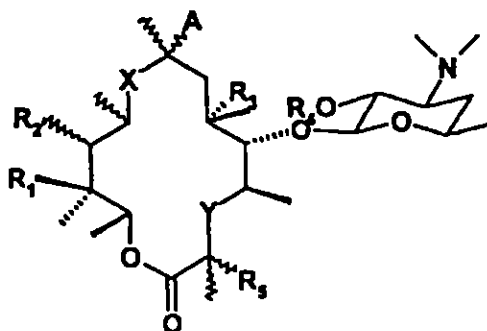
Aunque se han descrito una serie de realizaciones de

esta invención; resulta evidente que las construcciones básicas pueden alterarse para proporcionar otras realizaciones que utilizan los productos y procedimientos de esta invención. Por lo tanto, se comprenderá que el alcance 5 de la invención está definido por las reivindicaciones adjuntas, más que por las realizaciones específicas que se han presentado a modo de ejemplo.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de fórmula 1



10

o una sal farmacéuticamente aceptable, promedicamento
o solvato de éste en el que:

- 15 A es H o halógeno,

X se selecciona entre $-C(O)-$, $-CH(NR^8R^9)-$, $-CHR^8NR^9-$, $-C(=NR^8)-$ y $-C(=N-OR^8)-$, en los que el primer guión de los grupos X anteriores está ligado al carbono C-10 del compuesto de fórmula 1 y el último guión de cada grupo está ligado al
20 carbono C-8 del compuesto de fórmula 1,

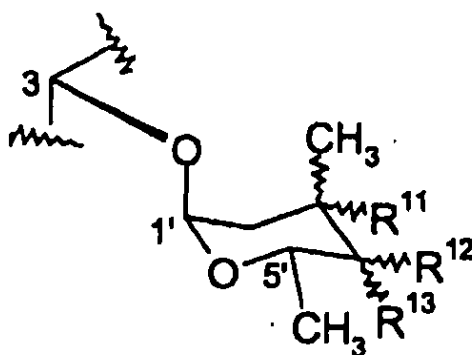
Y se selecciona entre CH_3 , $C(O)$, CHF , CF_3 , $C=C(R^aR^b)$, $CHSR^7$, CHR^7 , $C=S$, $-C(=NR^8)-$, $-C(=N-OR^8)-$, $CH(OR^8)$, $CH(OC(O)R^8)$, $CH(OC(O)Ar)$, $CH(OC(O)NR^8R^9)$, $CH(O(CR^aR^b)_nAr)$, $CH(OC(O)(CR^aR^b)_nAr)$, $CH(OC(O)(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr)$,
25 $CH(OC(O)NR^8NR^8R^9)$, $CH(OC(O)NR^8(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr)$,

CH(OC(O)NR⁸NR⁸(CR^aR^b)_nNR⁸(CR^aR^b)_nAr), -CH(NR⁸R⁹)-, CH(NR⁸C(O)R⁸),
 CH(NR⁸C(O)NR⁸R⁹), CH(NR⁸C(O)OR⁸), CH(S(CR^aR^b)_nAr),
 -CH(NH(CR^aR^b)_nNR⁸(CR^aR^b)_nAr) y CH(NH(CR^aR^b)_nAr), en los que n es
 un número entero de 0 a 10,

5

o Y tiene la siguiente estructura:

10



R¹ y R² pueden tomarse separadamente o juntos,

15 cuando se toman separadamente, R¹ se selecciona
 independientemente entre OR⁸, OC(O)R⁸, OC(O)NR⁸R⁹, NR⁸R⁹,
 NR⁸C(O)R⁸, NR⁸C(O)NR⁸R⁹, O(CR^aR^b)_nAr, S(CR^aR^b)_nAr y N(CR^aR^b)_nAr, en
 los que n es un número entero de 0 a 10,

cuando se toman separadamente R² se selecciona
 20 independientemente entre OR⁸, O-mesilo, O-tosilo, OC(O)R⁸,
 OC(O)NR⁸R⁹, NR⁸R⁹, NR⁸C(O)R⁸, NR⁸C(O)NR⁸R⁹, O(CR^aR^b)_nAr, S(CR^aR^b)_nAr
 y NH(CR^aR^b)_nAr, en los que n es un número entero de 0 a 10,

cada R^a y R^b se selecciona independientemente entre H,
 halo y alquilo C₁-C₆,

25 R^a y R^b junto con el carbono al que están ligados pueden

179

formar un dirradical cíclico o heterocíclico de 3 a 10 eslabones, en el que uno o dos carbonos del citado dirradical están reemplazados opcionalmente por un dirradical seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, un -N-alquilo (C₁-C₆)- y -C(O)- y están sustituidos 5 opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre los sustituyentes del grupo S,

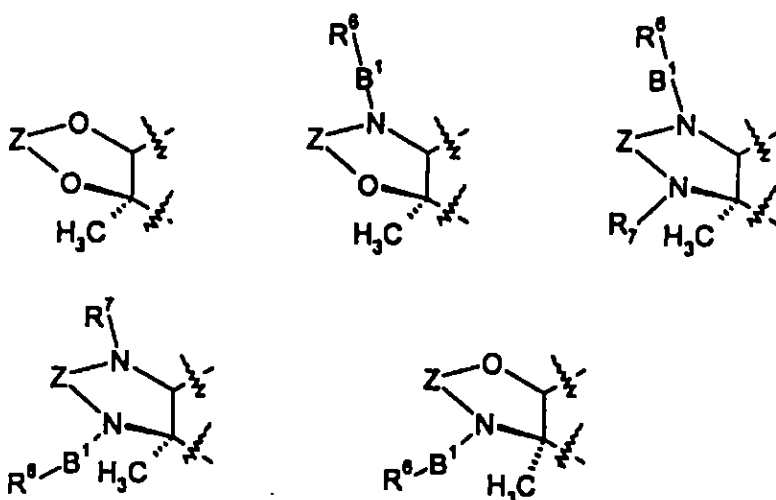
(CR^aR^b)_n es alquileno, en el que n es un entero de 0 a 10, continuo o interrumpido por un dirradical seleccionado 10 independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, un -N-alquilo (C₁-C₆)- y -C(O)- y sustituido opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre los sustituyentes del grupo S,

cuando se toman juntos, R¹ y R² tomados con los átomos 15 intermedios forman un anillo adicional de una de las siguientes estructuras:

20

25

5



10

B' se selecciona entre O, (CR^{aa}R^{bb})_m, SO₂, O y NR⁷, en la que m es 0 o 1.

Z se selecciona entre (CR^{aa}R^{bb})_m, C(O), C(NR^{2a}), P-OR^{2a}, P(O)OR^{2a}, P(O)NR^{aa}R^{bb}, Si(R^cR^d), SO, SO₂, (CR^{aa}R^{bb})_mCO y CO(CR^{aa}R^{bb})_m, en las que m es 1 o 2,

R^c y R^d se seleccionan independientemente entre un alquilo C₁-C₈, un arilo C₆-C₁₀ y un heterociclo C₄-C₁₀,

R^{2a} y R^{bb} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₆,

R^{2a} y R^{bb} junto con el carbono al que están ligados pueden formar un dirradical cíclico o heterocíclico de 3 a 10 eslabones, en el que uno o dos carbonos del citado dirradical están reemplazados opcionalmente por un dirradical seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, un -N-alquilo (C₁-C₆)- y -C(O)- y están sustituidos

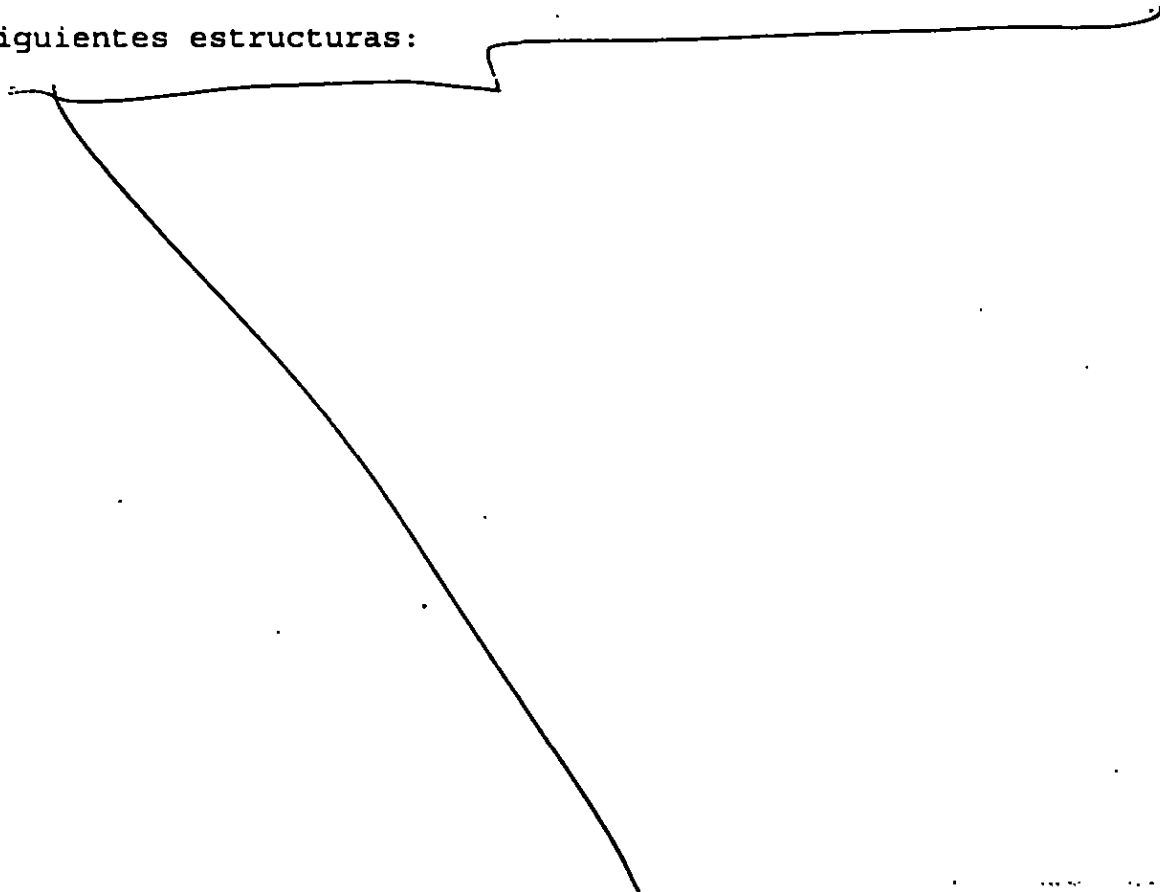
opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre los sustituyentes del grupo S,

cuando B¹ es NR⁷, B¹ y R⁶ junto con el nitrógeno al que están ligados pueden formar un anillo de 3 a 10 eslabones, en el que uno o dos carbonos del citado anillo están reemplazados opcionalmente por un dirradical seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, un -N-alquilo (C₁-C₆)- y -C(O)- y están sustituidos opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre los sustituyentes del grupo S,

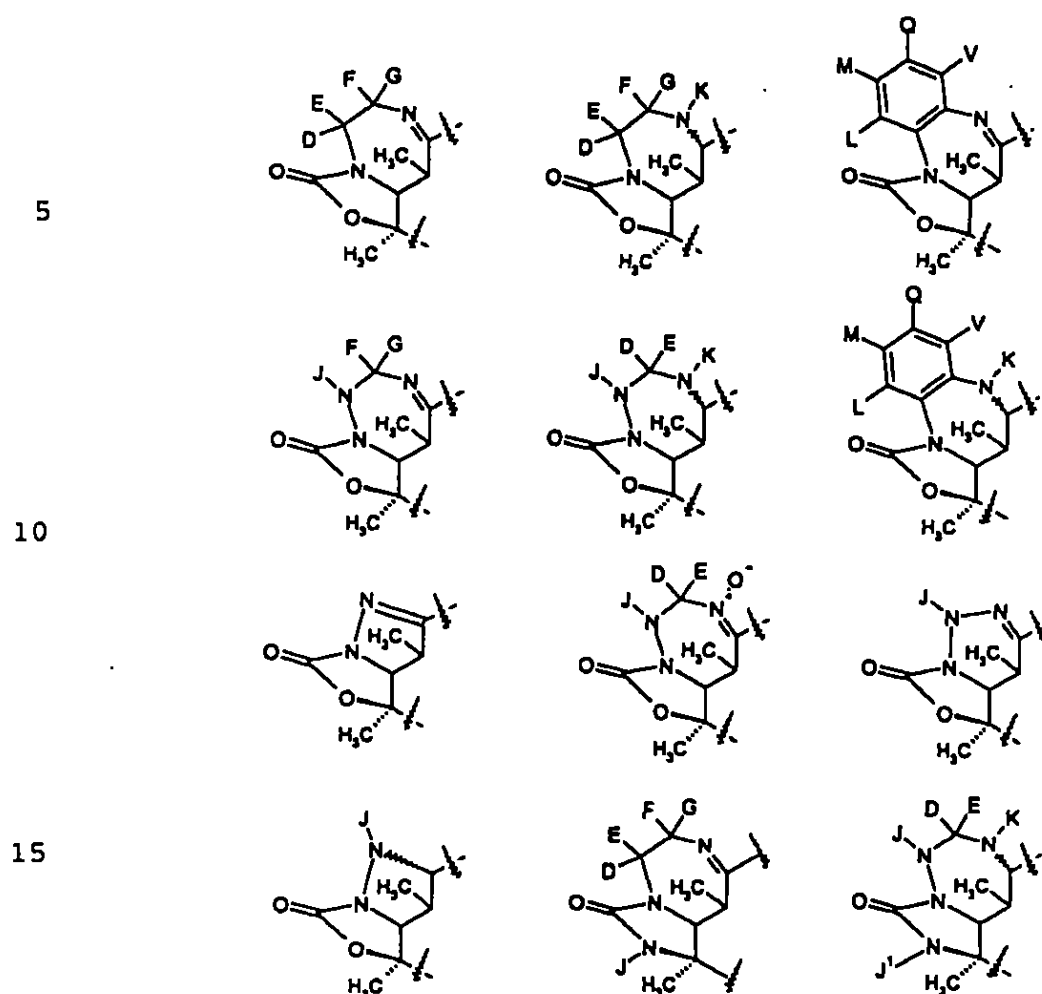
cuando B¹ es NR⁷, B¹ y R⁶ junto con el nitrógeno al que están ligados, pueden formar -N=C(R⁷)(R^aR^b)_nAr, en la que n es un número entero de 0 a 10,

R¹, R² y X pueden tomarse juntos,

cuando se toman juntos, R¹, R² y X, tomados con los átomos intermedios, forman un biciclo adicional de una de las siguientes estructuras:



1182



20 cada uno de los D, E, F y G se selecciona
independientemente entre H, halo, alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_3-
 C_{10} , alquinilo C_3-C_{10} y $CH_2(R^aR^b)_nAr$, en el que n es un número
entero de 0 a 10, en los que uno o dos carbonos del citado
alquilo están reemplazados opcionalmente por un dirradical
25 seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-,

-S(O)₂, un -N-alquilo (C₁-C₆)- y -C(O)- y están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre los sustituyentes del grupo S,

D y E o F y G, junto con el carbono al que están ligados, pueden formar un dirradical cíclico o heterocíclico de 3 a 10 eslabones, en el que uno o dos carbonos del citado dirradical están reemplazados opcionalmente por un dirradical seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, un -N-alquilo (C₁-C₆)- y -C(O)- y están sustituidos opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre los sustituyentes del grupo S,

cada uno de los J, J' y K se selecciona independientemente entre C(O)R⁸, C(O)NR⁸R⁹, C(O)OR⁸, (CR^aR^b)_nAr, S(CR^aR^b)_nAr y NH(CR^aR^b)_nAr, en los que n es un número entero de 0 a 10,

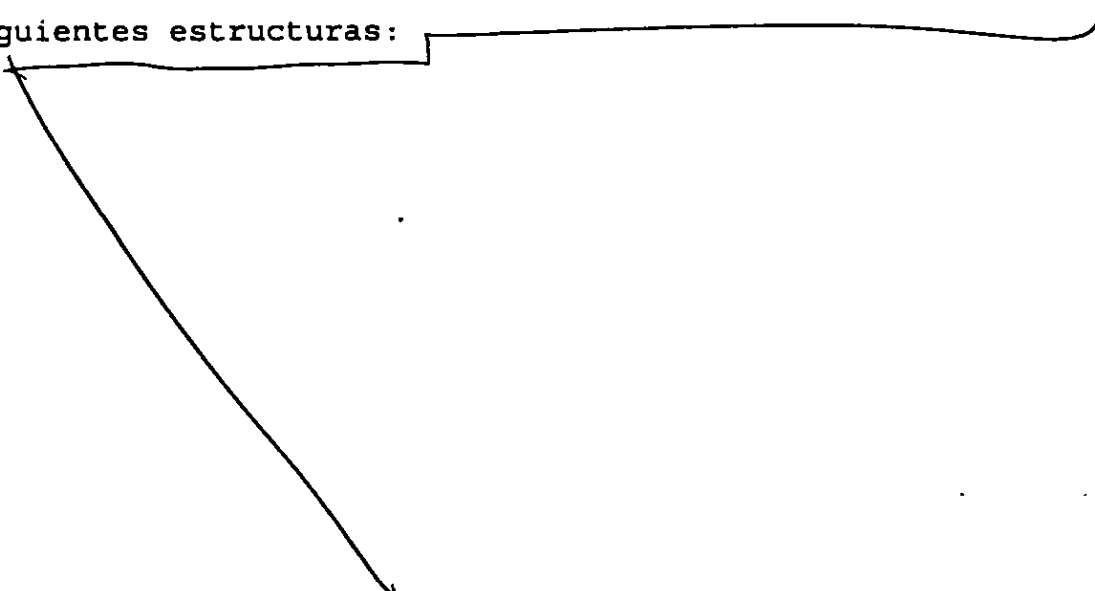
cada uno de los L, M, Q y V se selecciona independientemente entre los sustituyentes del grupo S,

uno o dos carbonos del anillo de fenilo al que están ligados L, M, Q y V pueden estar reemplazados por nitrógeno,

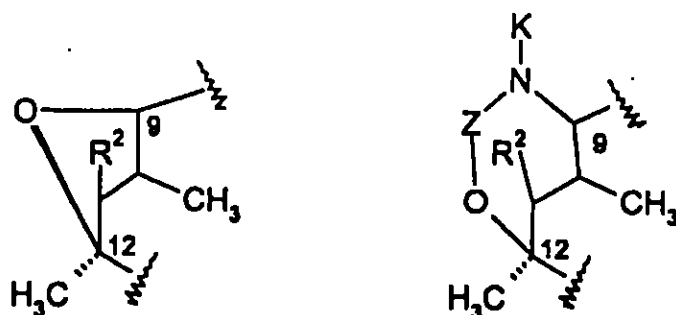
R' y X pueden tomarse juntos,

cuando se toman juntos, R' y X tomados con los átomos intermedios forman un anillo adicional de una de las siguientes estructuras:

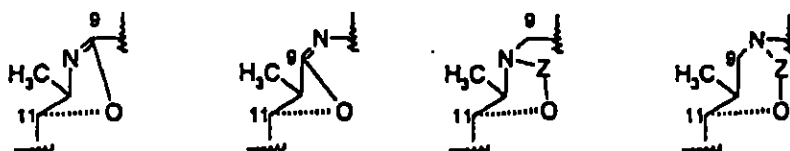
25



5



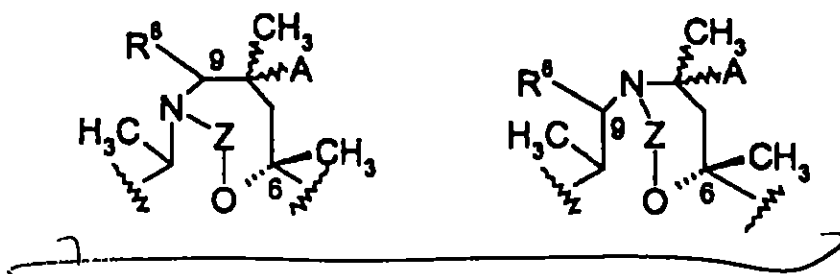
R^2 y X pueden tomarse juntos,
 cuando se toman juntos, R^2 y X tomados con los átomos
 intermedios forman un anillo adicional con una de las
 10 siguientes estructuras:



15

R^3 es OR^{10} ,
 R^3 y X pueden tomarse juntos,
 cuando se toman juntos, R^3 y X tomados con los átomos
 intermedios forman un anillo adicional de una de las
 20 siguientes estructuras:

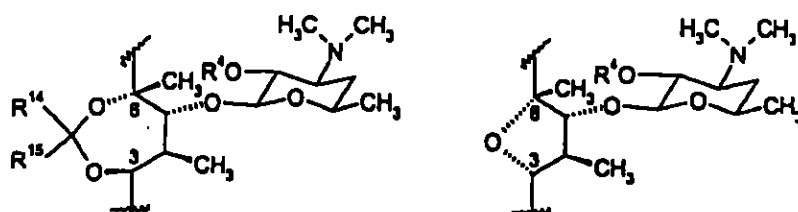
25



R^3 e Y pueden tomarse juntos,

cuando se toman juntos, R^3 e Y tomados con los átomos intermedios forman un anillo adicional de una de las siguientes estructuras:

5.



- 10 R^4 se selecciona entre H, C(O)alquilo (C_1-C_{18}), C(O)Ar, un OC(O)alquilo (C_1-C_{18}) y OC(O)Ar, en los que los radicales alquilo de los grupos R^4 anteriores están reemplazados opcionalmente por un dirradical seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, un -N-
- 15 alquilo (C_1-C_6)-y -C(O)- y están sustituidos opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre los sustituyentes del grupo S,

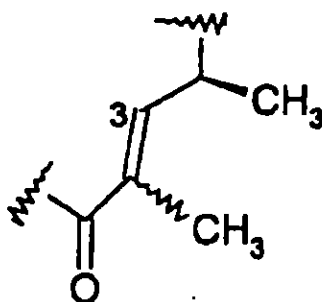
- R^5 se selecciona entre H, un alquilo C_1-C_{10} , un alquenilo C_3-C_{10} , un alquinilo C_3-C_{10} , $-C(R^aR^b)-C(R^a)=C(R^b)-Ar$, $(CR^aR^b)_nAr$,
- 20 OR^8 , $OC(O)R^8$, $OC(O)NR^8R^9$, NR^8R^9 , $NR^8C(O)R^8$, $NR^8C(O)NR^8R^9$, $O(CR^aR^b)_nAr$, $S(CR^aR^b)_nAr$ y $NR^8(CR^aR^b)_nAr$, en los que n es un número entero de 0 a 10, en los que uno o dos carbonos de los citados alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente reemplazados por un dirradical seleccionado
- 25 independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, un -N-

alquilo (C_1-C_6) - y $-C(O)-$ y están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes S,

R^5 e Y pueden tomarse juntos,

5 cuando se toman juntos, R^5 e Y tomados con los átomos intermedios forman la siguiente estructura:

10



R^6 se selecciona entre H, un alquilo C_1-C_{12} , un alquenilo C_3-C_{10} , un alquinilo C_3-C_{10} y $CH_2(R^7R^8)_nAr$, en el que n es un número entero de 0 a 10, en los que uno o dos carbonos del citado alquilo están opcionalmente reemplazados por un dirradical seleccionado independientemente entre $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, un $-N$ -alquilo (C_1-C_6) - y $-C(O)-$ y están

20 opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes S,

cada uno de los R^7 , R^8 y R^9 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_1-C_{12} , en los que uno o

25 dos carbonos del citado alquilo están opcionalmente

reemplazados por un dirradical seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, un -N-alquilo(C₁-C₆)- y -C(O)- y están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes S,

R⁸ y R⁹ junto con el nitrógeno al que están ligados, pueden formar un anillo de 3 a 10 eslabones, en el que uno o dos carbonos están reemplazados opcionalmente por un dirradical seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, un -N-alquilo (C₁-C₆)- y -C(O)- y están sustituidos opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre los sustituyentes del grupo S,

R¹⁰ se selecciona entre alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₃-C₁₀, alquino C₃-C₁₀, -C(R^aR^b)-C(R^a)=C(R^b)-Ar, (CR^aR^b)_nAr, en los que n es un número entero de 0 a 10, en los que uno o dos carbonos de los citados alquilo, alqueno y alquino están opcionalmente reemplazados por un dirradical seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, un -N-alquilo(C₁-C₆)- y -C(O)- y están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes S, siempre que R¹⁰ no sea un metilo no sustituido.

R¹¹ es H o OCH₃,

R¹² y R¹³, junto con el carbono al que están ligados,



pueden formar $-C(O)-$, $-C(=NR^8)-$ o $-C(=N-OR^8)-$,

R^{12} y R^{13} , junto con el carbono al que están ligados, pueden formar un anillo de 3 a 10 eslabones, en el que uno o dos carbonos del citado anillo están reemplazados 5 opcionalmente por un dirradical seleccionado independientemente entre $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, un $-N$ -alquilo (C_1-C_6)- y $-C(O)-$ y están sustituidos opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre los sustituyentes del grupo S,

10 R^{12} se selecciona entre H, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_3-C_{10} , alquino C_3-C_{10} , $-C(R^aR^b)-$, $C(R^a)=C(R^b)-Ar$ y $(CR^aR^b)_nAr$, en los que n es un número entero de 0 a 10, en los que uno o dos carbonos de los citados alquilo, alqueno y alquino están 15 opcionalmente reemplazados por un dirradical seleccionado independientemente entre $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, un $-N$ -alquilo (C_1-C_6)- y $-C(O)-$ y están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes S,

R^{13} se selecciona entre H, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_3-C_{10} , 20 alquino C_3-C_{10} , OR^8 , $OC(O)R^8$, $OC(O)(CR^aR^b)_nAr$, $OC(O)(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $OC(O)NR^8R^9$, $OC(O)NR^8NR^8R^9$, $OC(O)NR^8(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $OC(O)NR^8NR^8(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, NR^8R^9 , $NR^8(CO)R^8$, $NR^8C(O)NR^8R^9$, $NR^8C(O)OR^8$, $O(CR^aR^b)_nAr$, $O(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$, $S(CR^aR^b)_nAr$, $NH(CR^aR^b)_nNR^8(CR^aR^b)_nAr$ y 25 $NH(CR^aR^b)_nAr$, en los que n es un número entero de 0 a 10,

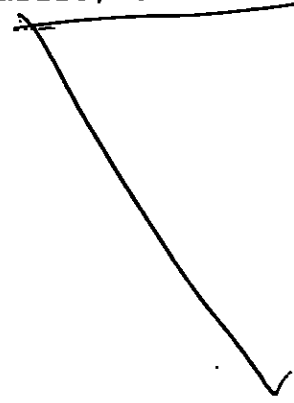
681

cada uno de los R^{14} y R^{15} se selecciona independientemente entre H, un alquilo C_1-C_{12} , un alquilo C_1-C_{12} sustituido con arilo y un alquilo C_1-C_{12} sustituido con heteroarilo, en los que uno o dos carbonos del citado alquilo están opcionalmente reemplazados por un dirradical seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, un -N-alquilo(C_1-C_6)- y -C(O)- y están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes S,

10 R^{14} y R^{15} , junto con el carbono al que están ligados, pueden formar un anillo de 3 a 10 eslabones, en el que uno o dos carbonos están reemplazados por un dirradical seleccionado independientemente entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, un -N-alquilo (C_1-C_6)- y -C(O)- y están sustituidos
15 opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre los sustituyentes del grupo S,

R^{17} es un alquilo C_1-C_{20} , en el que uno o dos carbonos del citado alquilo están reemplazados opcionalmente por un dirradical seleccionado independientemente entre -O-, -S-,
20 -S(O)-, -S(O)₂-, un -N-alquilo (C_1-C_6)- y -C(O)- y están sustituidos opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre los sustituyentes del grupo S, siempre que R^{17} no sea un etilo no sustituido,

R^{18} se selecciona entre el grupo constituido por un
25 arilo, un arilo sustituido, un heteroarilo, un heteroarilo,



sustituido y un heterocicloalquilo,

cada uno de los R^{19} y R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo constituido por un alquenilo C_1-C_{12} , un alquinilo C_1-C_{12} , un arilo, un cicloalquilo C_3-C_8 , un heterocicloalquilo y un heteroarilo, estando los citados alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo sustituidos o no sustituidos,

R^{19} y R^{20} , junto con el carbono al que están ligados, pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 eslabones, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, un alcoxi C_1-C_3 , un alcoxi C_1-C_3 -alcoxi C_1-C_3 , oxo, un alquilo C_1-C_3 , un haloalquilo C_1-C_3 , y un alcoxi C_1-C_3 -alquilo C_1-C_3 ,

cada Ar es independientemente un heterociclo de 4 a 10 eslabones o un arilo C_6-C_{10} , estando los citados grupos heterocíclico y arilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes S, y los sustituyentes del grupo S se seleccionan entre el grupo constituido por:

nitro, halógenos, hidroxilo, N_3 , CN, CHO, alcoxi C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_3 -alcoxi C_1-C_3 , oxo, alcanóilo C_1-C_{10} , alquilo C_1-C_{10} , alquilo C_1-C_{12} sustituido con un heterociclo aromático, alquilo C_1-C_6 sustituido con O-SO₂, alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido, heterociclo,

de 4 a 10 eslabones, heterociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, trialquilsililo, $-C(O)R^8$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8R^9$, $-NR^{19}R^{20}$, $-NHC(O)R^8$, $-NHC(O)NR^8R^9$, $=N-O-R^8$, $=N-NR^8R^9$, $=N-NR^{19}R^{20}$, $=N-R^8$, $=N-R^{18}$, $=N-NHC(O)R^8$, $=N-NHC(O)NR^8R^9$, $-C\equiv N$, $-S(O)_n$, en el que n es 0, 1 o 2, $-S(O)_nR^8$, en el que n es 0, 1 o 2, $-O-S(O)_nR^8$, en el que n es 0, 1 o 2 y $-SO_2NR^8R^9$.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es H o F.

10 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X se selecciona entre $-C(O)-$, $-CH(NH_2)-$, $-CH_2NR^9-$, $-NR^9CH_2-$ y $-C(=N-OR^8)-$.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que X se selecciona entre $-CH_2NH-$, $-CH_2N(Me)-$, $-N(Me)CH_2-$, $-C(=N-OH)-$, $-C(=N-OMe)-$ y $-C(=N-OCH_2CH_2OMe)-$.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es OH.

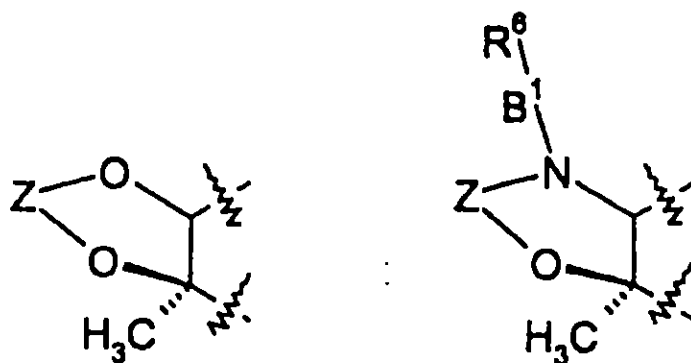
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 es OH.

20 7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es OH y R^2 es OH.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es OH, R^2 es OH, A es H y X se selecciona entre $-CH_2NH-$, $-CH_2N(Me)-$, $-N(Me)CH_2-$, $-C(=N-OH)-$, $-C(=N-OMe)-$ y $-C(=N-OCH_2CH_2OMe)-$.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es OH, R^2 es OH, A es F y X se selecciona entre $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})-$, $-\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OMe})-$ y $-\text{C}(=\text{N}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe})-$.

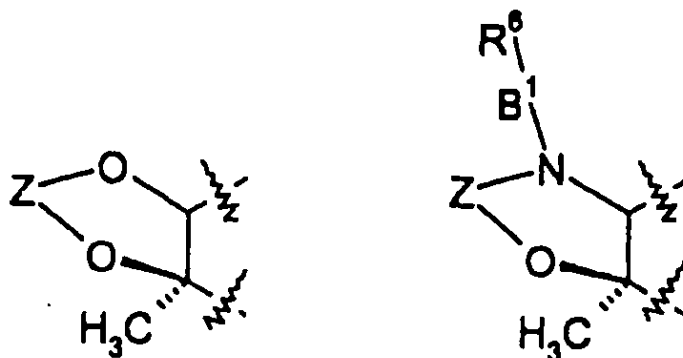
10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 tomados con los átomos intermedios forman un anillo adicional de una de las siguientes estructuras:



15 en las que Z es CH_2 o $\text{C}(=\text{O})$, B^1 se selecciona entre NH, NMe y CH_2 , y R^6 es $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, en el que n es un entero de 0 a 10.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 tomados con los átomos intermedios forman un anillo adicional de una de las siguientes estructuras:

25



en las que Z es CH_2 o $\text{C}(=\text{O})$, B^1 se selecciona entre NH, NMe y CH_2 , y R^6 es $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, en el que n es un entero de 0 a

10 10.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que Ar se selecciona entre quinolin-4-ilo, 4-fenilimidazol-1-ilo, imidazo(4,5-b)piridin-3-ilo y 4-piridin-3-il-imidazol-1-ilo.

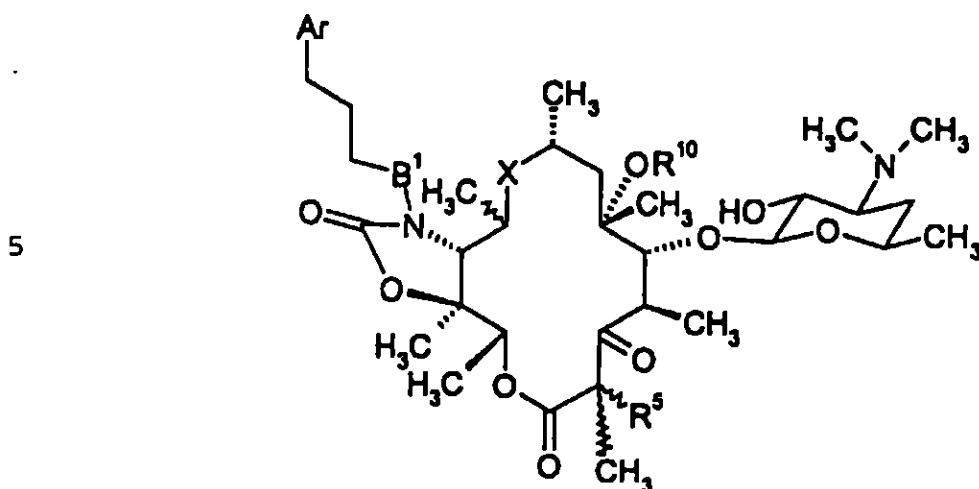
13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^3 se selecciona entre O-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH-Ar}$ y $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$.

14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y se selecciona entre CH_2 , $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}=\text{S}$, $\text{CH}(\text{OR}^8)$, $\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{R}^8)$, $\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{Ar})$, $\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9)$ y $\text{CH}(\text{O}(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{Ar})$, en el que n es un entero de 0 a 10.

15. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^5 es H o F.

16. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el citado compuesto tiene la siguiente fórmula:

25



10

en la que

B' se selecciona entre NH, O y CH₂,

X se selecciona entre -C(O)-, -CH₂NH-, -CH₂NMe-, -NHCH₂-,
-N(Me)CH₂-, -CH(NH₂)-, -C(=N-OMe)- y -C(=N-OCH₂O(CH₂)₂OMe)-,

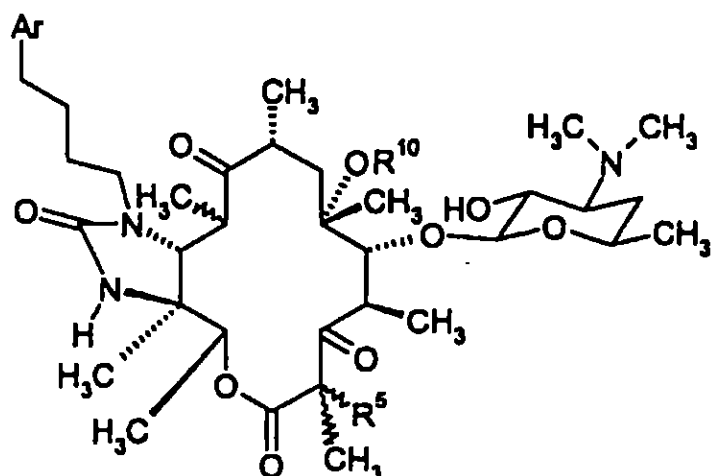
15 R⁵ es H o F, y

Ar se selecciona entre quinolin-4-ilo, 7-metoxiquinolin-4-ilo, 4-fenilimidazol-1-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 4-piridin-3-il-imidazol-1-ilo, fenilo, imidazo(4,5-b)piridin-3-ilo, 2-feniltiazol-5-ilo, 2-piridin-3-il-tiazol-4-ilo y bencimidazol-1-ilo.

17. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el citado compuesto tiene la siguiente fórmula;

25

5



10 en la que

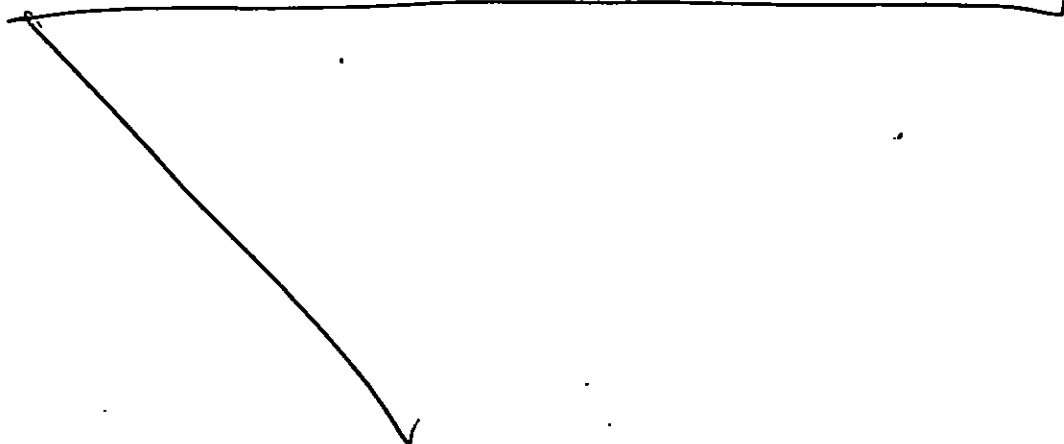
Ar se selecciona entre quinolin-4-ilo, 7-metoxiquinolin-4-ilo, 4-fenilimidazol-1-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 4-piridin-3-il-imidazol-1-ilo, fenilo, imidazo(4,5-b)piridin-3-ilo, 2-feniltiazol-5-ilo, 2-piridin-15 3-il-tiazol-4-ilo y bencimidazol-1-ilo, y

R⁵ es H o F.

18. Una composición farmacéutica para el tratamiento de una infección en un mamífero, pez o ave que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. 20

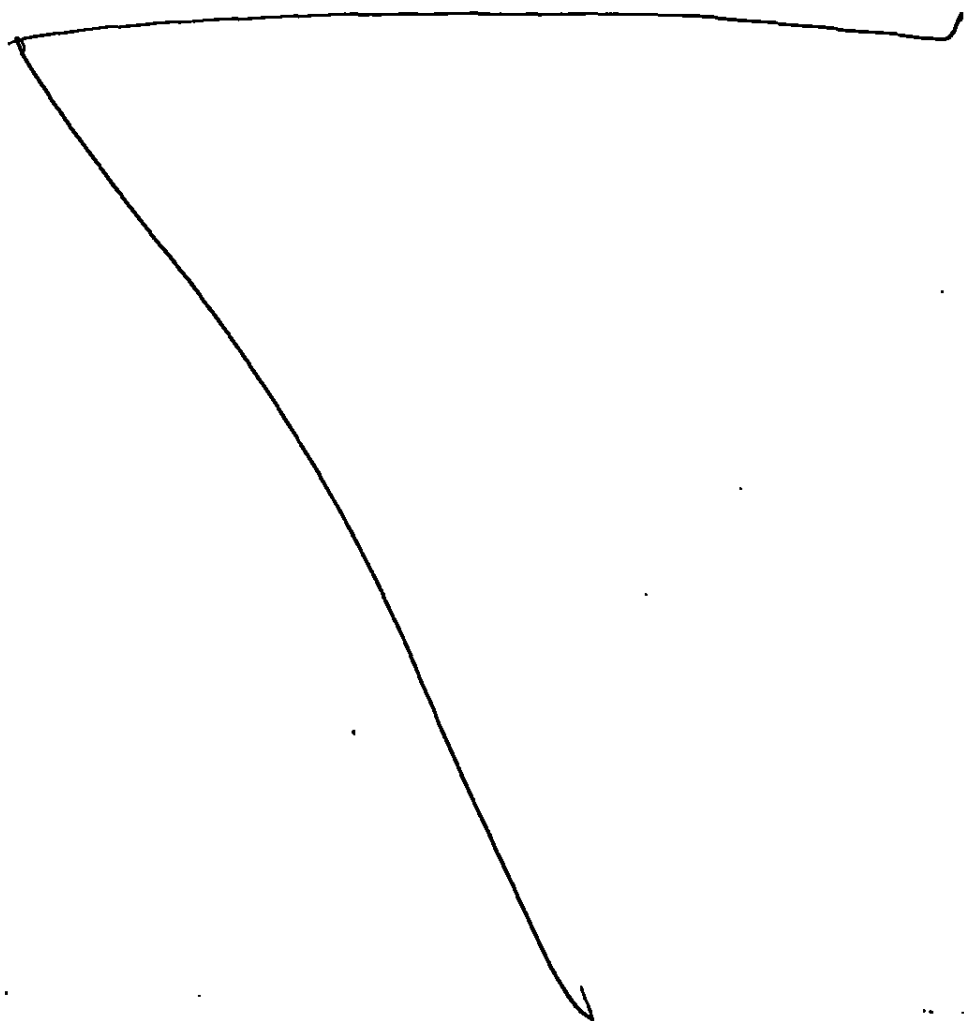
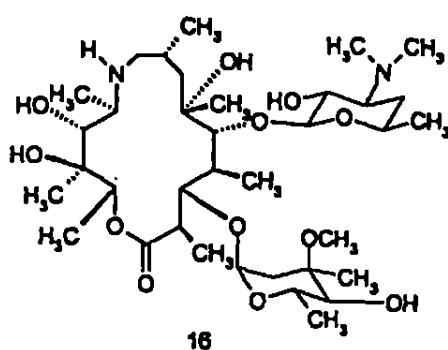
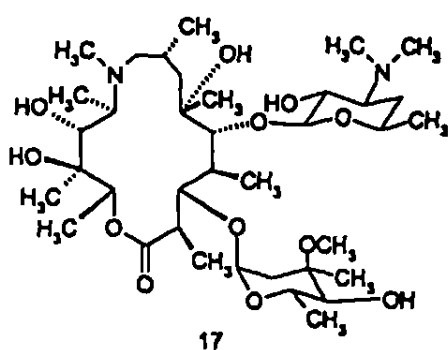
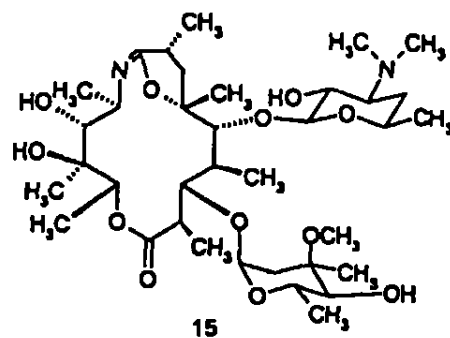
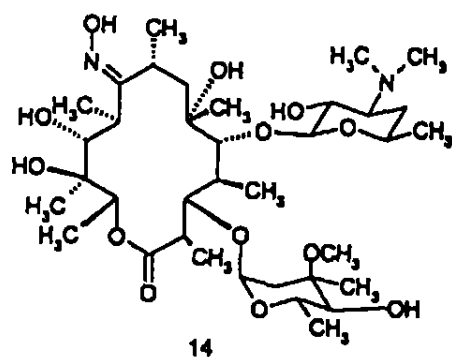
19. Un procedimiento de tratamiento de una infección en un mamífero, pez o ave que comprende administrar a dicho mamífero, pez o ave una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

20. Un compuesto seleccionado entre el grupo

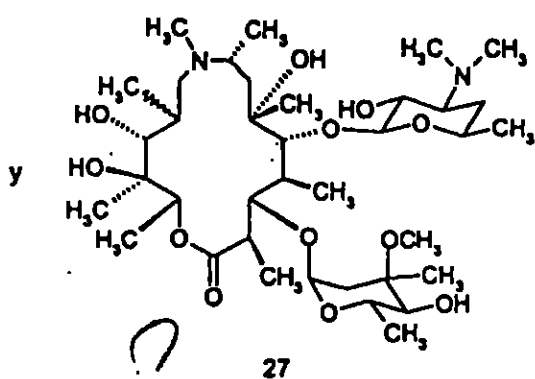
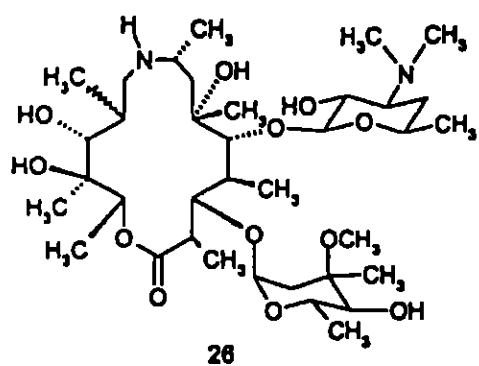
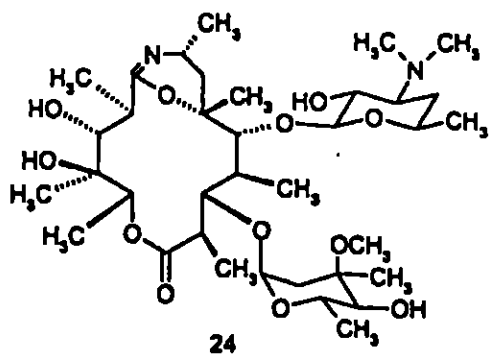
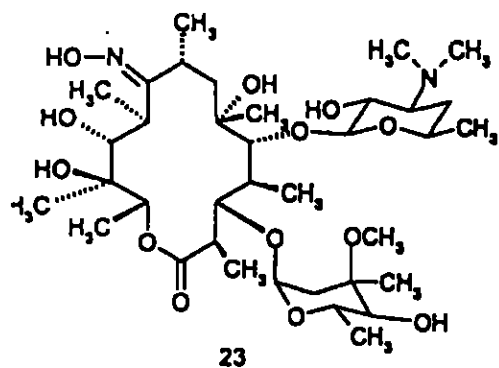


196
~~197~~

constituído por:



104

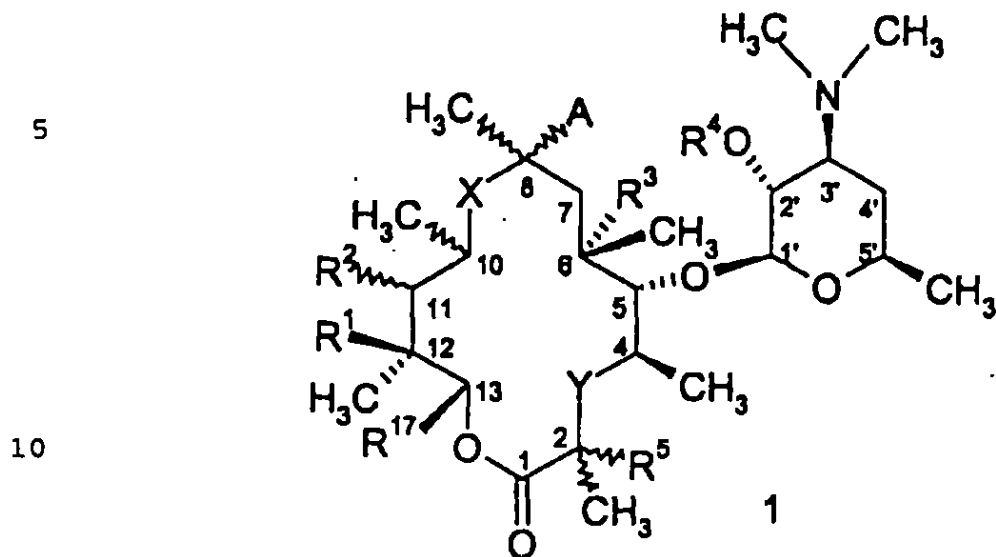


y las sales, promedicamentos y solvatos de los compuestos anteriores farmacéuticamente aceptables.

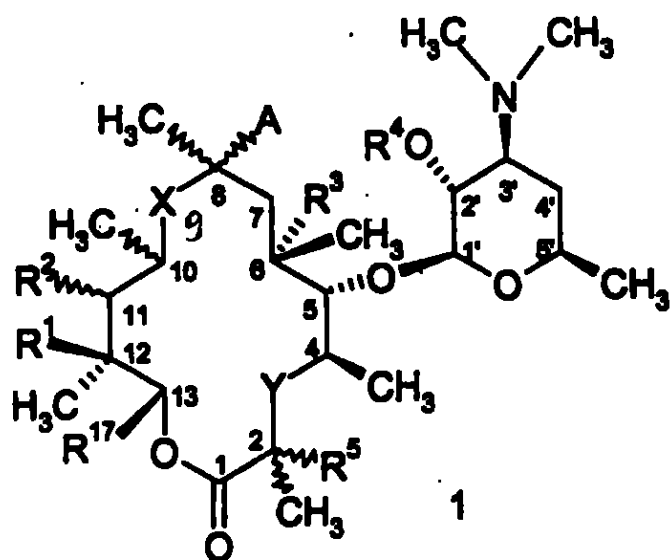
193
~~198~~

Resumen

La invención se refiere a compuestos de fórmula



y a sales, promedicamentos y solvatos de éstos
 farmacéuticamente aceptables, en los que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ,
 15 R^{17} , R^6 , A, X e Y son como se definieron anteriormente. La
 invención también se refiere a composiciones farmacéuticas
 que contienen los compuestos de fórmulas 1, a procedimientos
 de utilización de los compuestos de fórmula 1 en el
 tratamiento de infecciones y a procedimientos de preparación
 20 de los compuestos de fórmula 1.





REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante 1 []
- Nombre e identificación del Inventor 1 []
- Título o nombre de la Invención 1 []
- Descripción 73 []
- Reivindicaciones 177 []
- Resumen 198 []
- Comprobante de Pago 3 []
- Poder, cuando proceda 4 []
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente []
- Firma del solicitante o apoderado 2 []

COMPLETA []

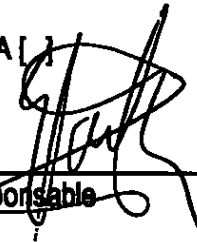
INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []
- Poder, cuando proceda []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable 

Fec: Radicación : 00063001 00000000 Folios: 231
Fecha (AMD): 2000-08-23 17:23:40
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



Industria y Comercio

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-63081

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI ☐ NO ☒ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.

SI ☐ NO ☐ NO APLICABLE ☒ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI ☐ NO ☐ NO APLICABLE ☒ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES: * Con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud, es necesario que se allegue la sustitución del poder, otorgada por quien aparece como apoderado principal. Lo anterior de conformidad con el artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 25 de Agosto del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

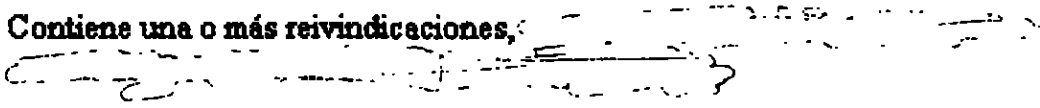
Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación n° 00- 63081

CONCEPTO TÉCNICO N° 1821Clasificación Internacional Patentes: A61K³¹/7036^⑦

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
- SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, 
- SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
- SI ☒ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

Bogotá, D.C., 14 de noviembre de 2000 -

202012

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-63081

AUTO 3015

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndolo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 21 NOV. 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

N OTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C.,
fecha.

23 NOV 2000

notificado por anotación en estado de esta misma

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ☐ NO ☐

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022