Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-113061

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: MACROLIDOS ASOCIADOS A ESTER UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES MICROBIANAS.

SOLICITANTE: GLAXOSMITHKLINE ISTRAZIVACKI CENTAR ZAGREB D.O.O.

DIRECCIÓN: Prilaz baruna filipovica 29, 10000 Zagreb, Croacia

A61K 31/7048

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 07 de noviembre de 2006

P2006/000224

# OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-113081- -00000-0000
Fec: 2006-11-07 17:21:35 Dep: 2000 NUEVECREACIONES
Tra: 11 PATENTENVI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 505
Ent: 379 FASENACIONALII

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLI[illegible] PATENTE**
**PCT**
**ENTRADA EN FASE NACIONAL** 06-12-06

**SOLICITUD DE:**

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

**(2) SOLICITANTE (71)**

Nombre: GLAXOSMITHKLINE ISTRAZIVACKI CENTAR ZAGREB D.O.O.
Dirección: Prilaz baruna Filipovica 29, 10000 Zagreb, Croacia
Nacionalidad o Domicilio: CROACIA
Lugar de Constitución: CROACIA
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número _____

**(3) REPRESENTANTE APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

**(4) INVENTOR (ES) (72)**

Nombre: VER LISTA ADJUNTA
Dirección: VER LISTA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER LISTA ADJUNTA

**(5) PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/001186 Fecha May 2, 2005
Publicación Internacional No. WO 2005/108412 Fecha Noviembre 17, 2005

**(6) Título (54)** MACROLIDOS ASOCIADOS A ESTER UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES MICROBIANAS.

**(7) Clasificación Internacional (51)** C07H 17/08, A61K 31/7048.

**(8) Prioridad** SI [X] N [ ]

| (33) País de Origen | (32) Fecha | (31) Número de Solicitud |
|---|---|---|
| US | Mayo 6, 2004 | 60/569.402 |
| US | Junio 18, 2004 | 60/581.118 |
| | | |
| | | |

**(9) Comprobante de pago No.** 06 -84.313 **Fecha** Octubre 31, 2006

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [ ] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2005/001186

Sulejman ALIHODZIC
Braziiska 10,
10090 Zagreb, Croacia
Nacionalidad: Croata

Stjepan MUTAK
Jagnedje 1, 1000 Zagreb,
Croacia
Nacionalidad: Croata

Drazen PAVLOVIC
Siget 18C, 10000 Zagreb,
Croacia
Nacionalidad: Croata

Ivana PALEJ
Bernarda Bernardija 8,
10000 Zagreb,
Croacia
Nacionalidad: Croata

Vlado STIMAC
Slavka Kolara 33,
10410 Velika Gorica,
Croacia
Nacionalidad: Croata

Samra KAPIC
Skriceva 35, 10000 Zagreb,
Croacia
Nacionalidad: Croata

Adrijana ZUPAN (ahora Adrijana VINTER)
Josipa Kosica 20,
10290 Zapresic,
Croacia
Nacionalidad: Croata

Maja MATANOVIC (ahora Maja MATANOVIC SKUGOR)
Svetog Mateja 56,
10000 Zagreb,
Croacia
Nacionalidad: Croata

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-113061- -00000-0000
Fec: 2006-11-07 17:21:39 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYR
Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 503

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 84,313
FECHA : OCTUBRE 31 DE 2006

##### C O N S I G N A C I O N #####

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| OLARTE RAISBECK | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 52190875 | 31/10/2006 | 3,704,000.00 |

##### C O N C E P T O #####

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 463,000.00 |
| | | TOTAL : $ | 463,000.00 |

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____ .

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
17 November 2005 (17.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/108412 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07H 17/08, A61K 31/7048

(21) International Application Number: PCT/IB2005/001186

(22) International Filing Date: 2 May 2005 (02.05.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/569,402 6 May 2004 (06.05.2004) US
60/581,118 18 June 2004 (18.06.2004) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): PLIVA-ISTRAZIVACKI INSTITUT D.O.O. [HR/HR]; Prilaz barona Filipovica 29, 10000 Zagreb (HR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): ALIHODZIC, Sulejman [HR/HR]; Bruzilska 10, 10090 Zagreb (HR). MUTAK, Stjepan [HR/HR]; Jagnedje 1, 1000 Zagreb (HR). PAVLOVIC, Dragan [HR/HR]; Sigot 18C, 10000 Zagreb (HR). PALEJ, Ivana [HR/HR]; Bernarda Bernardija 8, 10000 Zagreb (HR). STIMAC, Vlado [HR/HR]; Slavka Kolara 33, 10410 Velika Gorica (HR). KAPIC, Samra [HR/HR]; Skriceva 35, 10000 Zagreb (HR). ZUPAN, Adrijana [HR/HR]; Josipa Kozica 20, 10290 Zaprsic (HR). MATANOVIC, Maja [HR/HR]; Svetog Matuja 56, 10000 Zagreb (HR).

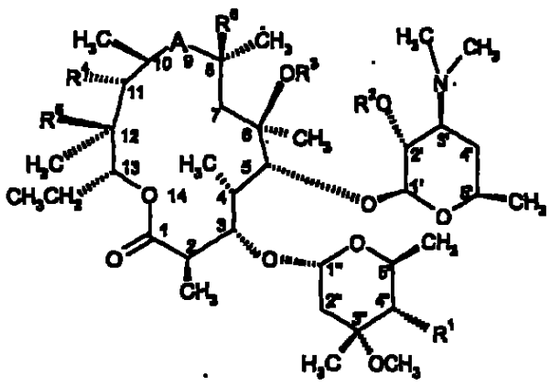
(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: ESTER LINKED MACROLIDES USEFUL FOR THE TREATMENT OF MICROBIAL INFECTIONS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to 14- or 15-membered macrolides substituted at the 4" position of formula (I) and pharmaceutically acceptable derivatives thereof, to processes for their preparation and their use in therapy or prophylaxis of systemic or topical microbial infections in a human or animal body.

WO 2005/108412 A1

# ESTER LINKED MACROLIDES USEFUL FOR THE TREATMENT OF MICROBIAL INFECTIONS

## FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to novel *semi-synthetic* macrolides having antimicrobial activity, in particular antibacterial activity. More particularly, the invention relates to 14- and 15-membered macrolides substituted at the 4" position, to processes for their preparation, to compositions containing them and to their use in medicine.

## BACKGROUND OF THE INVENTION

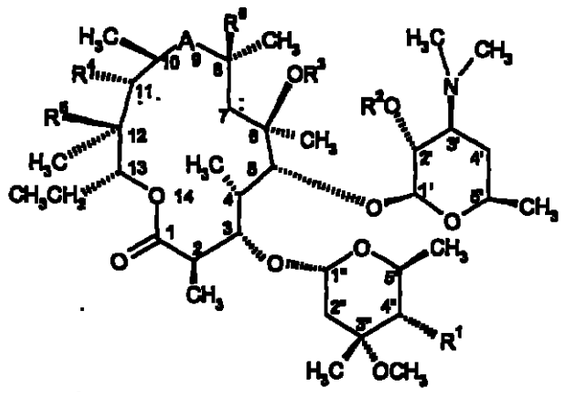
Macrolide antibacterial agents are known to be useful in the treatment or prevention of bacterial infections. However, the emergence of macrolide-resistant bacterial strains has resulted in the need to develop new macrolide compounds. For example, EP 0 895 999 describes derivatives modified at the 4" position of the macrolide ring having antibacterial activity.

According to the present invention, we have now found novel 14- and 15-membered macrolides substituted at the 4" position which also have antimicrobial activity.

## SUMMARY OF THE INVENTION

Thus, the present invention provides compounds of general formula (I)

CONFIRMATION COPY



(I)

wherein

A is a bivalent radical selected from -C(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -N($R^7$)-$CH_2$-, -$CH_2$-N($R^7$)-, -CH($NR^8R^9$)- and -C(=$NR^{10}$)-;

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

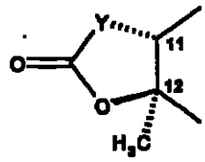
$R^2$ is hydrogen or a hydroxyl protecting group;

$R^3$ is hydrogen, $C_{1-4}$alkyl, or $C_{3-6}$alkenyl optionally substituted by 9 to 10 membered fused bicyclic heteroaryl;

$R^4$ is hydroxy, $C_{2-6}$alkenyloxy optionally substituted by 9 to 10 membered fused bicyclic heteroaryl, or $C_{1-6}$alkoxy optionally substituted by $C_{1-6}$alkoxy or -$O(CH_2)_eNR^7R^{12}$,

$R^5$ is hydroxy, or

$R^4$ and $R^5$ taken together with the intervening atoms form a cyclic group having the following structure:



wherein Y is a bivalent radical selected from -$CH_2$-, -CH(CN)-, -O-, -N($R^{13}$)- and -CH($SR^{13}$)-;

$R^6$ is hydrogen or fluorine;

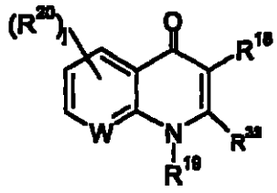
$R^7$ is hydrogen or $C_{1-6}$alkyl;

$R^8$ and $R^9$ are each independently hydrogen, $C_{1-6}$alkyl, $-C(=NR^{10})NR^{14}R^{15}$ or $-C(O)R^{14}$, or

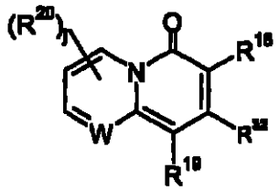
$R^8$ and $R^9$ together form $=CH(CR^{14}R^{15})_f$aryl, $=CH(CR^{14}R^{15})_f$heterocyclyl, $=CR^{14}R^{15}$ or $=C(R^{14})C(O)OR^{14}$, wherein the alkyl, aryl and heterocyclyl groups are optionally substituted by up to three groups independently selected from $R^{16}$;

$R^{10}$ is $-OR^{17}$, $C_{1-6}$alkyl, $-(CH_2)_g$aryl, $-(CH_2)_g$heterocyclyl or $-(CH_2)_hO(CH_2)_iOR^7$, wherein each $R^{10}$ group is optionally substituted by up to three groups independently selected from $R^{16}$;

$R^{11}$ is a heterocyclic group having the following structure:



or



$R^{12}$ is hydrogen or $C_{1-6}$alkyl;

$R^{13}$ is hydrogen or $C_{1-4}$alkyl substituted by a group selected from optionally substituted phenyl, optionally substituted 5 or 6 membered heteroaryl and optionally substituted 9 to 10 membered fused bicyclic heteroaryl;

$R^{14}$ and $R^{15}$ are each independently hydrogen or $C_{1-6}$alkyl;

$R^{16}$ is halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, azido, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, $-OC(O)OR^{21}$, $-NR^{22}C(O)R^{23}$, $-C(O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}R^{23}$, hydroxy, $C_{1-6}$alkyl, $-S(O)_kC_{1-}$

$_6$alkyl, $C_{1-6}$alkoxy, -$(CH_2)_m$aryl or -$(CH_2)_m$heteroaryl, wherein the alkoxy group is optionally substituted by up to three groups independently selected from -$NR^{14}R^{15}$, halogen and -$OR^{14}$, and the aryl and heteroaryl groups are optionally substituted by up to five groups independently selected from halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, azido, -$C(O)R^{24}$, -$C(O)OR^{24}$, -$OC(O)OR^{24}$, -$NR^{25}C(O)R^{26}$, -$C(O)NR^{25}R^{26}$, -$NR^{25}R^{26}$, hydroxy, $C_{1-6}$alkyl and $C_{1-6}$alkoxy;

$R^{17}$ is hydrogen, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{3-6}$alkenyl or a 5 or 6 membered heterocyclic group, wherein the alkyl, cycloalkyl, alkenyl and heterocyclic groups are optionally substituted by up to three substituents independently selected from optionally substituted 5 or 6 membered heterocyclic group, optionally substituted 5 or 6 membered heteroaryl, -$OR^{27}$, -$S(O)_nR^{27}$, -$NR^{27}R^{28}$, -$CONR^{27}R^{28}$, halogen and cyano;

$R^{18}$ is hydrogen, -$C(O)OR^{29}$, -$C(O)NHR^{29}$, -$C(O)CH_2NO_2$, or -$C(O)CH_2SO_2R^7$;

$R^{19}$ is hydrogen, $C_{1-4}$alkyl optionally substituted by hydroxy, cyano, $NH_2$, -NH($C_{1-4}$alkyl) or -N($C_{1-4}$alkyl)$_2$; $C_{2-4}$alkenyl optionally substituted by hydroxy, cyano, $NH_2$, -NH($C_{1-4}$alkyl) or -N($C_{1-4}$alkyl)$_2$; $C_{1-4}$alkoxy, $C_{3-7}$cycloalkyl, -$NH_2$, -NH($C_{1-4}$alkyl) or -N($C_{1-4}$alkyl)$_2$; ($C_{1-4}$alkyl)OC(O)N($C_{1-4}$alkyl) or optionally substituted phenyl or benzyl;

$R^{20}$ is halogen, $C_{1-4}$alkyl, $C_{1-4}$thioalkyl, $C_{1-4}$alkoxy, -$NH_2$, -NH($C_{1-4}$alkyl) or -N($C_{1-4}$alkyl)$_2$;

$R^{21}$ is hydrogen, $C_{1-10}$alkyl, -$(CH_2)_p$aryl or -$(CH_2)_p$heteroaryl;

$R^{22}$ and $R^{23}$ are each independently hydrogen, -$OR^{14}$, $C_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_q$aryl or -$(CH_2)_q$heterocyclyl;

$R^{24}$ is hydrogen, $C_{1-10}$alkyl, -$(CH_2)_r$aryl or -$(CH_2)_r$heteroaryl;

$R^{25}$ and $R^{26}$ are each independently hydrogen, -$OR^{14}$, $C_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_s$aryl or -$(CH_2)_s$heterocyclyl;

$R^{27}$ and $R^{28}$ are each independently hydrogen, $C_{1-4}$alkyl or $C_{1-4}$alkoxy$C_{1-4}$alkyl;

$R^{29}$ is hydrogen or $C_{1-6}$alkyl optionally substituted by up to three groups independently selected from halogen, $C_{1-4}$alkoxy, -$OC(O)C_{1-6}$alkyl and -$OC(O)OC_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_q$heterocyclyl, -$(CH_2)_s$heteroaryl, -$(CH_2)_t$aryl, or -$(CH_2)_uC_{3-7}$cycloalkyl;

$R^{30}$ is hydrogen, $C_{1-4}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, optionally substituted phenyl or benzyl, acetyl or benzoyl;

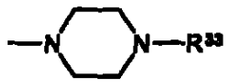
$R^{31}$ is hydrogen or $R^{20}$, or $R^{31}$ and $R^{19}$ are linked to form the bivalent radical $-O(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_f-$; $-NR^7(CH_2)_h-$, $-OCH_2NR^7-$, $-SCH_2NR^7-$, $-CH_2NR^7CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2SCH_2-$, $-(CH_2)_eNR^7-$;

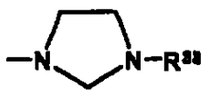
$R^{32}$ is hydrogen, or $R^{32}$ and $R^{19}$ are linked to form the bivalent radical selected from the group, $-S(CH_2)_b-$, and $-N(R^7)(CH_2)_b-$, $-O(CH_2)_b-$;

$R^{33}$ is $C_{1-8}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl or $C_{2-6}$alkynyl;

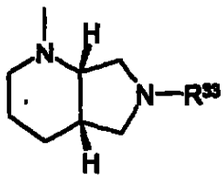
X is $-U(CH_2)_vB(CH_2)_vD-$, $-U(CH_2)_vB(CH_2)_vD(CH_2)_vE-$, $-U(CH_2)_vB-R^{33}-$, or $U(CH_2)_vB(CH_2)_vD-R^{33}-$;

or X is a group selected from;





and



U, B, D and E are independently divalent radicals selected from $-N(R^{30})-$, $-O-$, $-S(O)_z-$, $-N(R^{30})C(O)-$, $-C(O)N(R^{30})-$ and $-N[C(O)R^{30}]-$;

W is $-C(R^{31})-$ or a nitrogen atom;

a is 1 or 2

b is an integer from 1 to 3;

d is an integer from 1 to 5;

e is an integer from 2 to 4;

f, g, h, m, p, q, r and s are each independently integers from 0 to 4;

i is an integer from 1 to 6;

j, k, n and z are each independently integers from 0 to 2;

t is 2 or 3;

v is an integer from 1 to 8 independantly selected for each occurance;

and pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The term "pharmaceutically acceptable" as used herein means a compound which is suitable for pharmaceutical use. Salts and solvates of compounds of the invention which are suitable for use in medicine are those wherein the counterion or associated solvent is pharmaceutically acceptable. However, salts and solvates having non-pharmaceutically acceptable counterions or associated solvents are within the scope of the present invention, for example, for use as intermediates in the preparation of other compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable salts and solvates.

The term "pharmaceutically acceptable derivative" as used herein means any pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug, e.g. ester, of a compound of the invention, which upon administration to the recipient is capable of providing (directly or indirectly) a compound of the invention, or an active metabolite or residue thereof. Such derivatives are recognizable to those skilled in the art, without undue experimentation. Nevertheless, reference is made to the teaching of Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practice, which is incorporated herein by reference to the extent of teaching such derivatives. Preferred pharmaceutically acceptable derivatives are salts, solvates, esters, carbamates and phosphate esters. Particularly preferred pharmaceutically acceptable derivatives are salts, solvates and esters. Most preferred pharmaceutically acceptable derivatives are salts and esters.

The compounds of the present invention may be in the form of and/or may be administered as a pharmaceutically acceptable salt. For a review on suitable salts see Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19.

Typically, a pharmaceutical acceptable salt may be readily prepared by using a desired acid or base as appropriate. The salt may precipitate from solution and be collected by filtration

or may be recovered by evaporation of the solvent. For example, an aqueous solution of an acid such as hydrochloric acid may be added to an aqueous suspension of a compound of formula (I) and the resulting mixture evaporated to dryness (lyophilised) to obtain the acid addition salt as a solid. Alternatively, a compound of formula (I) may be dissolved in a suitable solvent, for example an alcohol such as isopropanol, and the acid may be added in the same solvent or another suitable solvent. The resulting acid addition salt may then be precipitated directly, or by addition of a less polar solvent such as diisopropyl ether or hexane, and isolated by filtration.

Suitable addition salts are formed from inorganic or organic acids which form non-toxic salts and examples are hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, sulphate, bisulphate, nitrate, phosphate, hydrogen phosphate, acetate, trifluoroacetate, maleate, malate, fumarate, lactate, tartrate, citrate, formate, gluconate, succinate, pyruvate, oxalate, oxaloacetate, trifluoroacetate, saccharate, benzoate, alkyl or aryl sulphonates (eg methanesulphonate, ethanesulphonate, benzenesulphonate or p-toluenesulphonate) and isethionate. Representative examples include trifluoroacetate and formate salts, for example the bis or tris trifluoroacetate salts and the mono or diformate salts, in particular the tris or bis trifluoroacetate salt and the monoformate salt.

Pharmaceutically acceptable base salts include ammonium salts, alkali metal salts such as those of sodium and potassium, alkaline earth metal salts such as those of calcium and magnesium and salts with organic bases, including salts of primary, secondary and tertiary amines, such as isopropylamine, diethylamine, ethanolamine, trimethylamine, dicyclohexyl amine and N-methyl-D-glucamine.

Compounds of the invention may have both a basic and an acidic centre may therefore be in the form of zwitterions.

Those skilled in the art of organic chemistry will appreciate that many organic compounds can form complexes with solvents in which they are reacted or from which they are precipitated or crystallized. These complexes are known as "solvates". For example, a complex with water is known as a "hydrate". Solvates of the compound of the invention are within the scope of the invention. The salts of the compound of formula (I) may form solvates (e.g. hydrates) and the invention also includes all such solvates.

The term "prodrug" as used herein means a compound which is converted within the body, e.g. by hydrolysis in the blood, into its active form that has medical effects. Pharmaceutically acceptable prodrugs are described in T. Higuchi and V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., "Bioreversible Carriers in Drug Design", American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, and in D. Fleisher, S. Ramon and H. Barbra "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115-130, each of which are incorporated herein by reference.

Prodrugs are any covalently bonded carriers that release a compound of structure (I) *in vivo* when such prodrug is administered to a patient. Prodrugs are generally prepared by modifying functional groups in a way such that the modification is cleaved, either by routine manipulation or *in vivo*, yielding the parent compound. Prodrugs include, for example, compounds of this invention wherein hydroxy, amine or sulfhydryl groups are bonded to any group that, when administered to a patient, cleaves to form the hydroxy, amine or sulfhydryl groups. Thus, representative examples of prodrugs include (but are not limited to) acetate, formate and benzoate derivatives of alcohol, sulfhydryl and amine functional groups of the compounds of structure (I). Further, in the case of a carboxylic acid (-COOH), esters may be employed, such as methyl esters, ethyl esters, and the like. Esters may be active in their own right and/or be hydrolysable under *in vivo* conditions in the human body. Suitable pharmaceutically acceptable *in vivo* hydrolysable ester groups include those which break down readily in the human body to leave the parent acid or its salt.

References hereinafter to a compound according to the invention include both compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives.

With regard to stereoisomers, the compounds of structure (I) have more than one asymmetric carbon atom. In the general formula (I) as drawn, the solid wedge shaped bond indicates that the bond is above the plane of the paper. The broken bond indicates that the bond is below the plane of the paper.

It will be appreciated that the substituents on the macrolide may also have one or more asymmetric carbon atoms. Thus, the compounds of structure (I) may occur as individual

enantiomers or diastereomers. All such isomeric forms are included within the present invention, including mixtures thereof.

Where a compound of the invention contains an alkenyl group, cis (Z) and trans (E) isomerism may also occur. The present invention includes the individual stereoisomers of the compound of the invention and, where appropriate, the individual tautomeric forms thereof, together with mixtures thereof.

Separation of diastereoisomers or cis and trans isomers may be achieved by conventional techniques, e.g. by fractional crystallisation, chromatography or HPLC. A stereoisomeric mixture of the agent may also be prepared from a corresponding optically pure intermediate or by resolution, such as HPLC of the corresponding mixture using a suitable chiral support or by fractional crystallisation of the diastereoisomeric salts formed by reaction of the corresponding mixture with a suitable optically active acid or base, as appropriate.

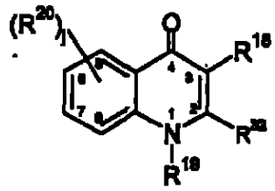
The compounds of structure (I) may be in crystalline or amorphous form. Furthermore, some of the crystalline forms of the compounds of structure (I) may exist as polymorphs, which are included in the present invention.

Compounds wherein $R^2$ represents a hydroxyl protecting group are in general intermediates for the preparation of other compounds of formula (I).

When the group $OR^2$ is a protected hydroxyl group this is conveniently an ether or an acyloxy group. Examples of particularly suitable ether groups include those in which $R^2$ is a trialkylsilyl (i.e. trimethylsilyl). When the group $OR^2$ represents an acyloxy group, then examples of suitable groups $R^2$ include acetyl or benzoyl.

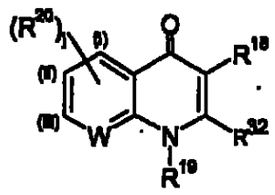
$R^6$ is hydrogen or fluorine. However, it will be appreciated that when A is -C(O)NH- or -$CH_2$-N($R^7$)-, $R^6$ is hydrogen.

When $R^{11}$ is a heterocyclic group having the following structure:



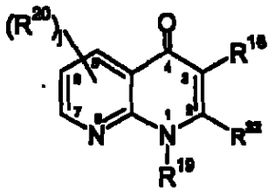
said heterocyclic is linked in the 6 or 7 position to the X group as above defined. When present, the $R^{20}$ group or groups may be attached at any position on the ring. In one embodiment, an $R^{20}$ group is attached at the 6 or 7 position.

When $R^{11}$ is a heterocyclic group having the following structure:



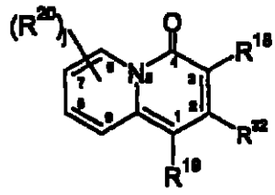
wherein W is $-C(R^{31})-$ where $R^{31}$ is $R^{20}$ or $R^{31}$ and $R^{19}$ are linked to form the bivalent radical $-O(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_t-$;$-NR^7(CH_2)_n-$, $-OCH_2NR^7-$, $-SCH_2NR^7-$, $-CH_2NR^7CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2SCH_2-$, $-(CH_2)_nNR^7-$, said heterocyclic is linked in the (ii) or (iii) position to the X group as above defined.

When $R^{11}$ is a heterocyclic group having the following structure:



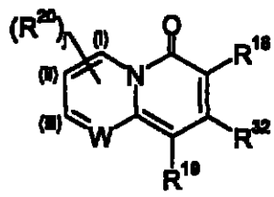
said heterocyclic is linked in the 6 or 7 position to the X group as defined above.

When $R^{11}$ is a heterocyclic group having the following structure:



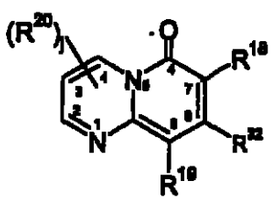
said heterocyclic is linked in the 7 or 8 position to the X group as above defined.

When $R^{11}$ is a heterocyclic group having the following structure:



wherein W is $-C(R^{31})-$ where $R^{31}$ is $R^{20}$ or $R^{31}$ and $R^{19}$ are linked to form the bivalent radical $-O(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_t-$;$-NR^7(CH_2)_s-$, $-OCH_2NR^7-$, $-SCH_2NR^7-$, $-CH_2NR^7CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2SCH_2-$, $-(CH_2)_sNR^7-$, said heterocyclic is linked in the (i), (ii) or (iii) position to the X group as above defined. In one embodiment, the heterocyclic is linked to the (i) position. In another embodiment, the heterocyclic is linked in the (ii) or (iii) position.

When $R^{11}$ is a heterocyclic group having the following structure:



said heterocyclic is linked in the 2 or 3 position to the X group as above defined. In one embodiment, the heterocyclic is linked in the 2 or 3 position. In another embodiment, the heterocyclic is linked in the 4 position.

The term "alkyl" as used herein as a group or a part of a group refers to a straight or branched hydrocarbon chain containing the specified number of carbon atoms. For example, $C_{1-10}$alkyl means a straight or branched alkyl containing at least 1, and at most 10, carbon atoms. Examples of "alkyl" as used herein include, but are not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, isobutyl, isopropyl, t-butyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl and decyl. A $C_{1-4}$alkyl group is preferred, for example methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl or t-butyl.

The term "$C_{3-7}$cycloalkyl" group as used herein refers to a non-aromatic monocyclic hydrocarbon ring of 3 to 7 carbon atoms such as, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl.

The term "alkoxy" as used herein refers to a straight or branched chain alkoxy group containing the specified number of carbon atoms. For example, $C_{1-6}$alkoxy means a straight or branched alkoxy containing at least 1, and at most 6, carbon atoms. Examples of "alkoxy" as used herein include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, propoxy, prop-2-oxy, butoxy, but-2-oxy, 2-methylprop-1-oxy, 2-methylprop-2-oxy, pentoxy and hexyloxy. A $C_{1-4}$alkoxy group is preferred, for example methoxy, ethoxy, propoxy, prop-2-oxy, butoxy, but-2-oxy or 2-methylprop-2-oxy.

The term "alkenyl" as used herein as a group or a part of a group refers to a straight or branched hydrocarbon chain containing the specified number of carbon atoms and containing at least one double bond. For example, the term "$C_{2-6}$alkenyl" means a straight or branched alkenyl containing at least 2, and at most 6, carbon atoms and containing at least one double bond. Examples of "alkenyl" as used herein include, but are not limited to, ethenyl, 2-propenyl, 3-butenyl, 2-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 3-methyl-2-butenyl, 3-methylbut-2-enyl, 3-hexenyl and 1,1-dimethylbut-2-enyl. It will be appreciated that in groups of the form -O-$C_{2-6}$alkenyl, the double bond is preferably not adjacent to the oxygen.

The term "alkynyl" as used herein as a group or a part of a group refers to a straight or branched hydrocarbon chain containing the specified number of carbon atoms and containing at least one triple bond. For example, the term "$C_{2-6}$alkynyl" means a straight or branched alkynyl containing at least 2, and at most 6, carbon atoms and containing at least one triple bond. Examples of "alkynyl" as used herein include, but are not limited to, ethynyl, 2-propynyl, 3-butynyl, 2-butynyl, 2-pentynyl, 3-pentynyl, 3-methyl-2-butynyl, 3-methylbut-2-ynyl, 3-hexynyl and 1,1-dimethylbut-2-ynyl. It will be appreciated that in groups of the form -O-$C_{2-6}$alkynyl, the triple bond is preferably not adjacent to the oxygen.

The term "aryl" as used herein refers to an aromatic carbocyclic moiety such as phenyl, biphenyl or naphthyl.

The term "heteroaryl" as used herein, unless otherwise defined, refers to an aromatic heterocycle of 5 to 10 members, having at least one heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulfur, and containing at least 1 carbon atom, including both mono and bicyclic ring systems. Examples of heteroaryl rings include, but are not limited to, furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, triazinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, benzofuranyl, benzimidazolyl, benzothienyl, benzoxazolyl, 1,3-benzodioxazolyl, indolyl, benzothiazolyl, furylpyridine, oxazolopyridyl and benzothiophenyl.

The term "5 or 6 membered heteroaryl" as used herein as a group or a part of a group refers to a monocyclic 5 or 6 membered aromatic heterocycle containing at least one heteroatom independently selected from oxygen, nitrogen and sulfur. Examples include, but are not limited to, furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl and triazinyl.

The term "9 to 10 membered fused bicyclic heteroaryl" as used herein as a group or a part of a group refers to quinolinyl, isoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, benzofuranyl, benzimidazolyl, benzothienyl, benzoxazolyl, 1,3-benzodioxazolyl, indolyl, benzothiazolyl, furylpyridine, oxazolopyridyl or benzothiophenyl.

The term "heterocyclyl" as used herein, unless otherwise defined, refers to a monocyclic or bicyclic three- to ten-membered saturated or non-aromatic, unsaturated hydrocarbon ring containing at least one heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulfur. Preferably, the heterocyclyl ring has five or six ring atoms. Examples of heterocyclyl groups include, but are not limited to, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, piperidyl, piperazinyl, morpholino, tetrahydropyranyl and thiomorpholino.

The term "5 or 6 membered heterocyclic group" as used herein as a group or part of a group refers to a monocyclic 5 or 6 membered saturated hydrocarbon ring containing at least one heteroatom independently selected from oxygen, nitrogen and sulfur. Examples of such heterocyclyl groups include, but are not limited to, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, piperidyl, piperazinyl, morpholino, tetrahydropyranyl and thiomorpholino.

The term "halogen" refers to a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom.

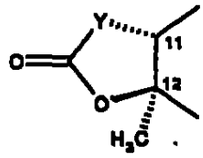
The terms "optionally substituted phenyl", "optionally substituted phenyl or benzyl", "optionally substituted 5 or 6 membered heteroaryl", "optionally substituted 9 to 10 membered fused bicyclic heteroaryl" or "optionally substituted 5 or 6 membered heterocyclic group" as used herein refer to a group which is substituted by 1 to 3 groups selected from halogen, $C_{1-4}$alkyl, $C_{1-4}$alkoxy, hydroxy, nitro, cyano, amino, $C_{1-4}$alkylamino or di$C_{1-4}$alkylamino, phenyl and 5 or 6 membered heteroaryl.

In one embodiment, A is -C(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -N($R^7$)-$CH_2$-, -$CH_2$-N($R^7$)- or -CH($NR^8R^9$)-. In another embodiment, A is -C(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -$CH_2$-N($R^7$)-, -CH($NR^8R^9$)- or -C(=$NR^{10}$)-. In a further embodiment, A is -C(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -$CH_2$-$NR^7$- or -CH($NR^8R^9$)-. Representative examples of A include -C(O)- and -N($R^7$)-$CH_2$-. In one preferred embodiment, A is -N($R^7$)-$CH_2$-.

A representative example of $R^2$ is hydrogen.

Representative examples of $R^3$ include hydrogen and $C_{1-4}$alkyl, in particular hydrogen and methyl.

In one embodiment, $R^4$ is hydroxy or $C_{1-6}$alkoxy, in particular hydroxy or methoxy. In a preferred embodiment, $R^4$ is hydroxy. In another embodiment, $R^5$ is hydroxy. Alternatively, $R^4$ and $R^5$ taken together with the intervening atoms form a cyclic group having the following structure:

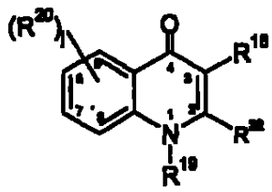



wherein Y is a bivalent radical selected from -O- and -N($R^{13}$)-.

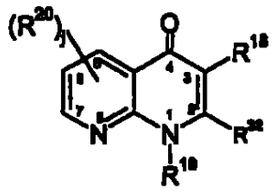
A representative example of $R^6$ is hydrogen.

A representative example of $R^7$ is $C_{1-6}$alkyl, for example $C_{1-4}$alkyl, in particular methyl.

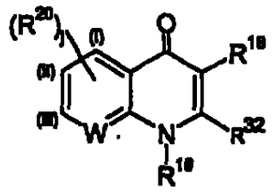
Representative examples of $R^{11}$ include heterocyclic groups having the following structures:




and

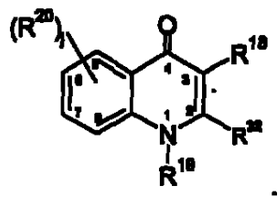


wherein the heterocyclic is linked in the 6 or 7 position to the X group as above defined, and heterocyclic groups having the following structure:



wherein W is $-C(R^{31})-$ and $R^{31}$ and $R^{19}$ are linked to form the bivalent radical $-(CH_2)_t-$, and the heterocylic is linked in the (ii) or (iii) position to the X group as above defined.

In one preferred embodiment, $R^{11}$ is a heterocyclic group having the following structure:



A representative example of $R^{13}$ is hydrogen.

In one embodiment, $R^{18}$ is $-C(O)OR^{29}$, $-C(O)NHR^{29}$, $-C(O)CH_2NO_2$. or $-C(O)CH_2SO_2R^7$. A representative example of $R^{18}$ is $-C(O)OR^{29}$. In one preferred embodiment, $R^{18}$ is $-C(O)OR^{29}$ wherein $R^{29}$ is hydrogen.

Representative examples of $R^{19}$ include $C_{1-4}$alkyl, in particular ethyl, and $C_{3-7}$cycloalkyl, in particular cyclopropyl.

In one embodiment, $R^{20}$ is halogen, in particular chlorine or fluorine, or methoxy.

In one embodiment, $R^{30}$ is hydrogen or $C_{1-4}$alkyl. A representative example of $R^{30}$ is hydrogen or methyl.

A representative example of $R^{31}$ is hydrogen, or $R^{31}$ and $R^{19}$ are linked to form the bivalent radical $-(CH_2)_t-$.

A representative example of X is $-U(CH_2)_vB(CH_2)_vD-$, $-U(CH_2)_vB(CH_2)_vD(CH_2)_vE-$, $-U(CH_2)_vB-R^{33}-$, or $U(CH_2)_vB(CH_2)_vD-R^{33}-$.

Representative examples of U, B, D and E include the divalent radicals $-N(R^{30})-$, $-O-$, $S(O)_z-$, $-N(R^{30})C(O)-$ and $-C(O)N(R^{30})-$.

A representative example of $R^{33}$ is $C_{1-8}$ alkyl or $C_{2-6}$ alkynyl. In one preferred embodiment, $R^{33}$ is propyl.

A representative example of d is 1 to 4, for example 2 to 4. A particularly preferred example of d is 2.

A representative example of v is 1 to 4, for example 2 or 3. A particularly preferred example is when each v independently is 2.

In one embodiment, X is $-U(CH_2)_vB(CH_2)_vD-$ or $-U(CH_2)_vB-R^{33}-$ wherein U is -O-, B is -O-, and D is –N-. Particulalry preferred X groups are $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N-$ and $-O(CH_2)_2O-(CH_2)_3-$

In one embodiment, j is 0 to 2. A representative example of j is 0 or 1.

A representative example of t is 3.

A representative example of z is 0.

Particularly preferred compounds of the invention are:

4"-*O*-(3-{4-[3-(3-Ethoxycarbonyl-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-prop-2-ynyl]-piperazin-1-yl}-propionyl)-azithromycin,

4"-*O*-(3-{4-[3-(3-Ethoxycarbonyl-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-propionyl)-azithromycin,

4"-*O*-(3-{4-[3-(3-Ethoxycarbonyl-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-prop-2-ynyl]-piperazin-1-yl}-propionyl)-6-*O*-methyl-erythromycin A,

4"-*O*-(3-{4-[3-(3-Ethoxycarbonyl-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-prop-2-ynyl]-piperazin-1-yl}-propionyl)-11-*O*-methyl-azithromycin,

4"-*O*-(3-{4-[3-(3-Ethoxycarbonyl-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-propionyl)-11-*O*-methyl-azithromycin,

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-roxythromycin,

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-6-*O*-methyl-erythromycin A,

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4"-O-(3-{2-[2-(3-carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-11-O-methyl-azithromycin,

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4"-*O*-(2-{3-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yloxy)-ethoxy]-propionylamino}-acetyl)-azithromycin 11,12-cyclic carbonate,

4"-*O*-(2-{3-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-propionylamino}-acetyl)-azithromycin 11,12-cyclic carbonate,

4"-*O*-(2-{3-[2-(3-Carboxy-6-fluoro-1-cyclopropyl-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-ylamino)-ethoxy]-propionylamino}-acetyl)-azithromycin 11,12-cyclic carbonate,

4"-*O*-[2-(3-{2-[2-(3-Carboxy-6-fluoro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionylamino)-acetyl]-azithromycin 11,12-cyclic carbonate,

4"-*O*-[2-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionylamino)-acetyl]-azithromycin 11,12-cyclic carbonate,

4"-*O*-[2-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionylamino)-acetyl]-azithromycin,

4"-*O*-{2-[3-({2-[3-(6-Ethoxycarbonyl-7-oxo-2,3-dihydro-1*H*,7*H*-pyrido[3,2,1-ij]quinolin-9-yl)-prop-2-ynylamino] -ethyl}-propyl-amino)-propionylamino]-acetyl}-azithromycin,

4"*O*-{2-[3-({2-[3-(6-Ethoxycarbonyl-7-oxo-2,3-dihydro-1H,7H-pyrido[3,2,1-ij]quinolin-9-yl)-propylamino]-ethyl}-propyl-amino)-propionylamino]-acetyl}-azithromycin,

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-9(*E*)-ethoxyimino-erythromycin A,

4"-*O*-[3-(2-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-ethylamino)-propionyl]-6-*O*-methyl-erythromycin A,

4"-*O*-[3-(2-{2-[2-(3-Carboxy-6-fluoro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-ethylamino)-propionyl]-6-*O*-methyl-erythromycin A,

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethylamino}-propionyl)-6-*O*-methyl-erythromycin A,

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-6-fluoro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-ylamino)-ethoxy]-ethylamino}-propionyl)-6-*O*-methyl-erythromycin A,

4"-*O*-(3-{2-[2-(10-Carboxy-9-oxo-3,4-dihydro-2H,9H-1-oxa-4a-aza-phenanthren-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

11-O-Methyl-4''-O-(3-{2-[3-(3-Carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-prop-2-ynyloxy]-ethylamino}-propionyl)-azithromycin,

11-O-Methyl-4''-O-(3-{2-[3-(3-Carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-ethylamino}-propionyl)-azithromycin, and

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-6-fluoro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin A,

or pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

Further particularly preferred compounds of the invention are:

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-6-*O*-methyl-erythromycin A 11,12-cyclic carbamate,

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-6-fluoro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-6-*O*-methyl-erythromycin A,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxy-6-fluoro-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-7-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4"-O-(3-{2-[2-(3-carboxy-7-chloro-1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4"-O-(3-{2-[2-(6-Carboxy-7-oxo-2,3-dihydro-1H,7H-pyrido[3,2,1-ij]quinolin-9-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4"-O-(3-{2-[2-(6-Carboxy-7-oxo-2,3-dihydro-1H,7H-pyrido[3,2,1-ij]quinolin-9-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-6-*O*-methyl-erythromycin A,

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)- 6-*O*-propyl-erythromycin A,

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-yloxy)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4''-*O*-(3-{2-[3-(3-carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-prop-2-ynyloxy]-ethylamino}-propionyl)-6-*O*-methyl-erythromycin A,

4''-*O*-(3-{2-[3-(3-Carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-ethylamino}-propionyl)-6-*O*-methyl-erythromycin A,

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-yloxy)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-6-*O*-methyl-erythromycin A,

4''-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-yloxy)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-9-ethyloximino-6-*O*-methyl-erythromycin A,

4''-*O*-[3-(2-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-ethylamino)-propionyl]-9-(1-isopropoxy-cyclohexyl)oximino-erythromycin A,

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-9-(1-isopropoxy-cyclohexyl)oximino-erythromycin A,

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-yloxy)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-9-(1-isopropoxy-cyclohexyl)oximino-erythromycin A,

4''-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-9-oxime erythromycin A,

4''-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-yloxy)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-9-oxime erythromycin A,

4''-*O*-[3-{2-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-ethylamino)-propionyl]-9-oxime erythromycin A,
4''-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,
4''-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-7-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl) azithromycin,
4"-O-(3-{2-[3-(3-carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,
4"-O-(3-{2-[3-(3-carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-ethoxy}-propionyl)-6-O-methyl erythromycin A,
9-Ethyloximino-4"-O-(3-{2-[3-(3-carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-ethoxy}-propionyl)-erythromycin A,
4"-O-(3-{2-[3-(3-Carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-ethoxy}-propionyl)-6-O-methyl-8a-aza-8a-homoerythromycin A,
4"-O-(3-{2-[3-(3-Carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-ethoxy}-propionyl)-roxythromycin,
4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yloxy)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,
4"-O-(3-{2-[3-(3-Carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-ethoxy}-propionyl)-6-O-methyl-11-deoxy-11-(R)-methylamino-erythromycin A 11,12-carbamate,
4"-O-(3-{2-[3-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,
4"-O-(3-{2-[3-(3-Carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,
4"-O-(3-{2-[3-(3-Carboxy-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,
4"-O-[3-(2-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-ethylamino)-propionyl]-azithromycin,
4"-O-[3-(2-{2-[2-(3-Carboxy-6-fluoro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-ethylamino)-propionyl]-azithromycin,
4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethylamino}-propionyl)-azithromycin,
4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxy-6-fluoro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-ylamino)-ethoxy]-ethylamino}-propionyl)-azithromycin,

4"-O-[3-(2-{2-[3-(3-Carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-prop-2-ynyloxy]-ethoxy}-ethylamino)-propionyl]-azithromycin,

4"-*O*-[3-(2-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-ethylamino)-propionyl]-6-*O*-methyl erythromycin A,

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-6-*O*-methyl-8a-aza-8a-homoerythromycin A,

4"-*O*-[3-(2-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-ethylamino)-propionyl]-azithromycin,

4"-*O*-[3-(2-{[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethyl]-methyl-amino}-ethoxy)-propionyl]-azithromycin,

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yloxy)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yloxy)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4"-O-{[6-({2-[(2-Aminoethyl)(methyl)amino]ethyl}thio)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid]propionyl}-6-*O*-methylerythromycin A,

4"-O-{[6-({2-[(2-Aminoethyl)(methyl)amino]ethyl}thio)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid]propionyl}-azithromycin,

4"-O-{[6-({2-[(2-Aminoethyl)oxy]ethyl}oxy)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid]propionyl}-6-O-methylerythromycin A,

4"-O-{[6-({2-[(2-Aminoethyl)oxy]ethyl}oxy)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid]propionyl}-O-(9E)-methoxymethyloximino erythromycin A,

4"-O-{[6-({2-[(2-Aminoethyl)oxy]ethyl}oxy)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid]propionyl}-O-(9E)-hydroximino erythromycin A,

4"-O-{[1-Ethyl-6-(3-{[2-Aminoethyl]oxy}propyl)-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid] ]propionyl}-O-(9E)-hydroximino erythromycin A,

4"-O-{[1-Ethyl-6-(3-{[2-(methylamino)ethyl]oxy}propyl)-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid] ]propionyl}-O-(9E)-hydroximino erythromycin A, and

4"-O-{[6-({2-[(2-aminoethyl)oxy]ethyl}oxy)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid]propionyl}-6-O-methylerythromycin A,

or pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

28

Compounds according to the invention also exhibit a broad spectrum of antimicrobial activity, in particular antibacterial activity, against a wide range of clinical pathogenic microorganisms. Using a standard microtiter broth serial dilution test, compounds of the invention have been found to exhibit useful levels of activity against a wide range of pathogenic microorganisms. In particular, the compounds of the invention may be active against strains of Staphylococcus aureus, Streptopococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae, Enterococcus faecalis, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae and Legionella pneumophila. The compounds of the invention may also be active against resistant strains, for example erythromycin resistant strains. In particular, the compounds of the invention may be active against erythromycin resistant strains of Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes and Staphylococcus aureus.

The compounds of the invention may therefore be used for treating a variety of diseases caused by pathogenic microorganisms, in particular bacteria, in human beings and animals. It will be appreciated that reference to treatment includes acute treatment or prophylaxis as well as the alleviation of established symptoms.

Thus, according to another aspect of the present invention we provide a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for use in therapy.

According to a further aspect of the invention we provide a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for use in the therapy or prophylaxis of systemic or topical microbial infections in a human or animal subject.

According to a further aspect of the invention we provide the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof in the manufacture of a medicament for use in the treatment or prophylaxis of systemic or topical microbial infections in a human or animal body.

According to a yet further aspect of the invention we provide a method of treatment of the human or non-human animal body to combat microbial infections comprising administration

to a body in need of such treatment of an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

While it is possible that, for use in therapy, a compound of the invention may be administered as the raw chemical it is preferable to present the active ingredient as a pharmaceutical formulation eg when the agent is in admixture with a *suitable* pharmaceutical excipient, diluent or carrier selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice.

Accordingly, in one aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition or formulation comprising at least one compound of the invention or a pharmaceutically acceptable derivative thereof in association with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent and/or carrier. The excipient, diluent and/or carrier must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

In another aspect, the invention provides a pharmaceutical composition comprising, as active ingredient, at least one compound of the invention or a pharmaceutically acceptable derivative thereof in association with a pharmaceutically acceptable *excipient, diluent and/or carrier for* use in therapy, and in particular, in the treatment of human or animal subjects suffering from a condition susceptible to amelioration by an antimicrobial compound.

In another aspect, the invention provides a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of the compounds of the present invention and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent and/or carrier (including combinations thereof).

There is further provided by the present invention a process of preparing a pharmaceutical composition, which process comprises mixing at least one compound of the invention or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, together with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent and/or carrier.

The compounds of the invention may be formulated for administration in any convenient way for use in human or veterinary medicine and the invention therefore includes within its scope pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention adapted for use in human or veterinary medicine. Such compositions may be presented for use in a conventional manner with the aid of one or more suitable excipients, diluents and/or carriers. Acceptable excipients, diluents and carriers for therapetic use are well known in the pharmaceutical art, and are described, for example, in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985). The choice of pharmaceutical excipient, diluent and/or carrier can be selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice. The pharmaceutical compositions may comprise as – or in addition to – the excipient, diluent and/or carrier any suitable binder(s), lubricant(s), suspending agent(s), coating agent(s), solubilising agent(s).

Preservatives, stabilisers, dyes and even flavouring agents may be provided in the pharmaceutical composition. Examples of preservatives include sodium benzoate, sorbic acid and esters of p-hydroxybenzoic acid. Antioxidants and suspending agents may be also used.

For some embodiments, the agents of the present invention may also be used in combination with a cyclodextrin. Cyclodextrins are known to form inclusion and non-inclusion complexes with drug molecules. Formation of a drug-cyclodextrin complex may modify the solubility, dissolution rate, bioavailability and/or stability property of a drug molecule. Drug-cyclodextrin complexes are generally useful for most dosage forms and administration routes. As an alternative to direct complexation with the drug the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, e. g. as a carrier, diluent or solubiliser. Alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins are most commonly used and suitable examples are described in WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

The compounds of the invention may be milled using known milling procedures such as wet milling to obtain a particle size appropriate for tablet formation and for other formulation types. Finely divided (nanoparticulate) preparations of the compounds of the invention may be prepared by processes known in the art, for example see International Patent Application No. WO 02/00196 (SmithKline Beecham).

The routes for administration (delivery) include, but are not limited to, one or more of: oral (e. g. as a tablet, capsule, or as an ingestable solution), topical, mucosal (e. g. as a nasal spray or aerosol for inhalation), nasal, parenteral (e. g. by an injectable form), gastrointestinal, intraspinal, intraperitoneal, intramuscular, intravenous, intrauterine, intraocular, intradermal, intracranial, intratracheal, intravaginal, intracerebroventricular, intracerebral, subcutaneous, ophthalmic (including intravitreal or intracameral), transdermal, rectal, buccal, epidural and sublingual.

There may be different composition/formulation requirements depending on the different delivery systems. By way of example, the pharmaceutical composition of the present invention may be formulated to be delivered using a mini-pump or by a mucosal route, for example, as a nasal spray or aerosol for inhalation or ingestable solution, or parenterally in which the composition is formulated by an injectable form, for delivery, by, for example, an intravenous, intramuscular or subcutaneous route. Alternatively, the formulation may be designed to be delivered by both routes.

Where the agent is to be delivered mucosally through the gastrointestinal mucosa, it should be able to remain stable during transit though the gastrointestinal tract; for example, it should be resistant to proteolytic degradation, stable at acid pH and resistant to the detergent effects of bile.

Where appropriate, the pharmaceutical compositions can be administered by inhalation, in the form of a suppository or pessary, topically in the form of a lotion, solution, cream, ointment or dusting powder, by use of a skin patch, orally in the form of tablets containing excipients such as starch or lactose, or in capsules or ovules either alone or in admixture with excipients, or in the form of elixirs, solutions or suspensions containing flavouring or colouring agents, or they can be injected parenterally, for example intravenously, intramuscularly or subcutaneously. For parenteral administration, the compositions may be best used in the form of a sterile aqueous solution, which may contain other substances, for example enough salts or monosaccharides to make the solution isotonic with blood. For buccal or sublingual administration the compositions may be administered in the form of tablets or lozenges, which can be formulated in a conventional manner.

It is to be understood that not all of the compounds need be administered by the same route. Likewise, if the composition comprises more than one active component, then those components may be administered by different routes.

The compositions of the invention include those in a form especially formulated for parenteral, oral, buccal, rectal, topical, implant, ophthalmic, nasal or genito-urinary use. For some applications, the agents of the present invention are delivered systemically (such as orally, buccally, sublingually), more preferably orally. Hence, preferably the agent is in a form that is suitable for oral delivery.

If the compound of the present invention is administered parenterally, then examples of such administration include one or more of: intravenously, intraarterially, intraperitoneally, intrathecally, intraventricularly, intraurethrally, intrasternally, intracranially, intramuscularly or subcutaneously administering the agent; and/or by using infusion techniques.

For parenteral administration, the compound is best used in the form of a sterile aqueous solution which may contain other substances, for example, enough salts or glucose to make the solution isotonic with blood. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably to a pH of from 3 to 9), if necessary. The preparation of suitable parenteral formulations under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well-known to those skilled in the art.

The compounds according to the invention may be formulated for use in human or veterinary medicine by injection (e.g. by intravenous bolus injection or infusion or via intramuscular, subcutaneous or intrathecal routes) and may be presented in unit dose form, in ampoules, or other unit-dose containers, or in multi-dose containers, if necessary with an added preservative. The compositions for injection may be in the form of suspensions, solutions, or emulsions, in oily or aqueous vehicles, and may contain formulatory agents such as suspending, stabilising, solubilising and/or dispersing agents. Alternatively the active ingredient may be in sterile powder form for reconstitution with a suitable vehicle, e.g. sterile, pyrogen-free water, before use.

The compounds of the invention can be administered (e. g. orally or topically) in the form of tablets; capsules, ovules, elixirs, solutions or suspensions, which may contain flavouring or colouring agents, for immediate-, delayed-, modified-, sustained-, pulsed-or controlled-release applications.

The compounds of the invention may also be presented for human or veterinary use in a form suitable for oral or buccal administration, for example in the form of solutions, gels, syrups, mouth washes or suspensions, or a dry powder for constitution with water or other suitable vehicle before use, optionally with flavouring and colouring agents. Solid compositions such as tablets, capsules, lozenges, pastilles, pills, boluses, powder, pastes, granules, bullets or premix preparations may also be used. Solid and liquid compositions for oral use may be prepared according to methods well known in the art. Such compositions may also contain one or more pharmaceutically acceptable carriers and excipients which may be in solid or liquid form.

The tablets may contain excipients such as microcrystalline cellulose, lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dibasic calcium phosphate and glycine, disintegrants such as starch (preferably corn, potato or tapioca starch), sodium starch glycollate, croscarmellose sodium and certain complex silicates, and granulation binders such as polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC), sucrose, gelatin and acacia.

Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid, glyceryl behenate and talc may be included.

Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules. Preferred excipients in this regard include lactose, starch, a cellulose, milk sugar or high molecular weight polyethylene glycols. For aqueous suspensions and/or elixirs, the agent may be combined with various sweetening or flavouring agents, colouring matter or dyes, with emulsifying and/or suspending agents and with diluents such as water, ethanol, propylene glycol and glycerin, and combinations thereof.

3A

The compounds of the invention may also be administered orally in veterinary medicine in the form of a liquid drench such as a solution, suspension or dispersion of the active ingredient together with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

The compounds of the invention may also, for example, be formulated as suppositories e.g. containing conventional suppository bases for use in human or veterinary medicine or as pessaries e.g. containing conventional pessary bases.

The compounds according to the invention may be formulated for topical administration, for use in human and veterinary medicine, in the form of ointments, creams, gels, hydrogels, lotions, solutions, shampoos, powders (including spray or dusting powders), pessaries, tampons, sprays, dips, aerosols, drops (e.g. eye ear or nose drops) or pour-ons.

For application topically to the skin, the agent of the present invention can be formulated as a suitable ointment containing the active compound suspended or dissolved in, for example, a mixture with one or more of the following: mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water.

Alternatively, it can be formulated as a suitable lotion or cream, suspended or dissolved in, for example, a mixture of one or more of the following: mineral oil, sorbitan monostearate, a polyethylene glycol, liquid paraffin, polysorbate 60, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water.

The compounds may also be dermally or transdermally administered, for example, by use of a skin patch.

For ophthalmic use, the compounds can be formulated as micronised suspensions in isotonic, pH adjusted, sterile saline, or, preferably, as solutions in isotonic, pH adjusted, sterile saline, optionally in combination with a preservative such as a benzylalkonium chloride. Alternatively, they may be formulated in an ointment such as petrolatum.

As indicated, the compound of the present invention can be administered intranasally or by inhalation and is conveniently delivered in the form of a dry powder inhaler or an aerosol

spray presentation from a pressurised container, pump, spray or nebuliser with the use of a suitable propellant, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, a hydrofluoroalkane such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA 134AT™) or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA 227EA), carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurised aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurised container, pump, spray or nebuliser may contain a solution or suspension of the active compound, e. g. using a mixture of ethanol and the propellant as the solvent, which may additionally contain a lubricant, e. g. sorbitan trioleate.

Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound and a suitable powder base such as lactose or starch.

For topical administration by inhalation the compounds according to the invention may be delivered for use in human or veterinary medicine via a nebuliser.

The compounds of the invention may also be used in combination with other therapeutic agents. The invention thus provides, in a further aspect, a combination comprising a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable derivative thereof together with a further therapeutic agent.

When a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable derivative thereof is used in combination with a second therapeutic agent active against the same disease state the dose of each compound may differ from that when the compound is used alone. Appropriate doses will be readily appreciated by those skilled in the art. It will be appreciated that the amount of a compound of the invention required for use in treatment will vary with the nature of the condition being treated and the age and the condition of the patient and will be ultimately at the discretion of the attendant physician or veterinarian. The compounds of the present invention may for example be used for topical administration with other active ingredients such as corticosteroids or antifungals as appropriate.

The combinations referred to above may conveniently be presented for use in the form of a pharmaceutical formulation and thus pharmaceutical formulations comprising a

combination as defined above together with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient comprise a further aspect of the invention. The individual components of such combinations may be administered either sequentially or simultaneously in separate or combined pharmaceutical formulations by any convenient route.

When administration is sequential, either the compound of the invention or the second therapeutic agent may be administered first. When administration is simultaneous, the combination may be administered either in the same or different pharmaceutical composition.

When combined in the same formulation it will be appreciated that the two compounds must be stable and compatible with each other and the other components of the formulation. When formulated separately they may be provided in any convenient formulation, conveniently in such manner as are known for such compounds in the art.

The compositions may contain from 0.01-99% of the active material. For topical administration, for example, the composition will generally contain from 0.01-10%, more preferably 0.01-1% of the active material.

Typically, a physician will determine the actual dosage which will be most suitable for an individual subject. The specific dose level and frequency of dosage for any particular individual may be varied and will depend upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the metabolic stability and length of action of that compound, the age, body weight, general health, sex, diet, mode and time of administration, rate of excretion, drug combination, the severity of the particular condition, and the individual undergoing therapy.

For oral and parenteral administration to humans, the daily dosage level of the agent may be in single or divided doses.

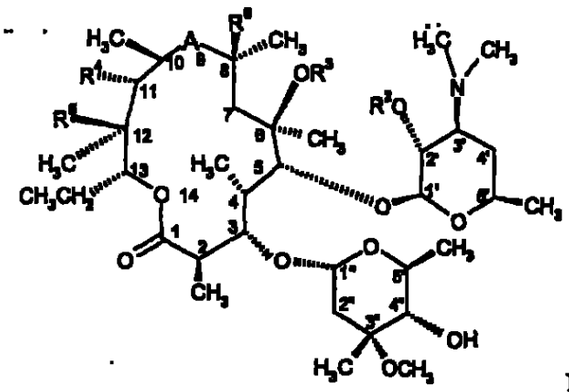
For systemic administration the daily dose as employed for adult human treatment it will range from 2-100mg/kg body weight, preferably 5-60mg/kg body weight, which may be administered in 1 to 4 daily doses, for example, depending on the route of administration and the condition of the patient. When the composition comprises dosage units, each unit will

preferably contain 200mg to 1g of active ingredient. The duration of treatment will be dictated by the rate of response rather than by arbitrary numbers of days.

Compounds of general formula (I) and salts thereof may be prepared by the general methods outlined hereinafter, said methods constituting a further aspect of the invention. In the following description, the groups $R^1$ to $R^{33}$, A, B, D, E, X, Y, U, W, a, b, d, e, f, g, h, i, j, k, m, n, p, q, r, s, t, v and z have the meaning defined for the compounds of formula (I) unless otherwise stated.

The group $X^aR^{11a}$ is $XR^{11}$ as defined for formula (I) or a group convertible to $XR^{11}$. Conversion of a group $X^aR^{11a}$ to a $XR^{11}$ group typically arises if a protecting group is needed during the reactions described below. A comprehensive discussion of the ways in which such groups may be protected and methods for cleaving the resulting protected derivatives is given by for example T.W. Greene and P.G.M Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis 2nd ed., John Wiley & Son, Inc 1991 and by P.J. Kocienski in Protecting Groups, Georg Thieme Verlag 1994 which are incorporated herein by reference. Examples of suitable amino protecting groups include acyl type protecting groups (e.g. formyl, trifluoroacetyl and acetyl), aromatic urethane type protecting groups (e.g. benzyloxycarbonyl (Cbz) and substituted Cbz, and 9-fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc)), aliphatic urethane protecting groups (e.g. t-butyloxycarbonyl (Boc), isopropyloxycarbonyl and cyclohexyloxycarbonyl) and alkyl type protecting groups (e.g. benzyl, trityl and chlorotrityl). Examples of suitable oxygen protecting groups may include for example alkyl silyl groups, such as trimethylsilyl or tert-butyldimethylsilyl; alkyl ethers such as tetrahydropyranyl or tert-butyl; or esters such as acetate. Hydroxy groups may be protected by reaction of for example acetic anhydride, benzoic anhydride or a trialkylsilyl chloride in an aprotic solvent. Examples of aprotic solvents are dichloromethane, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, tetrahydrofuran and the like.

Compounds of formula (I) wherein d is an integer from 1 to 5, may be prepared by reaction of a 4'' hydroxy compound of formula (II) wherein $R^2$ is a hydroxy protecting group with a suitable activated and protected derivative of the carboxylic acid (III), followed where necessary by subsequent removal of the hydroxyl protecting group $R^2$ and conversion of the $X^aR^{11a}$ group to $XR^{11}$.



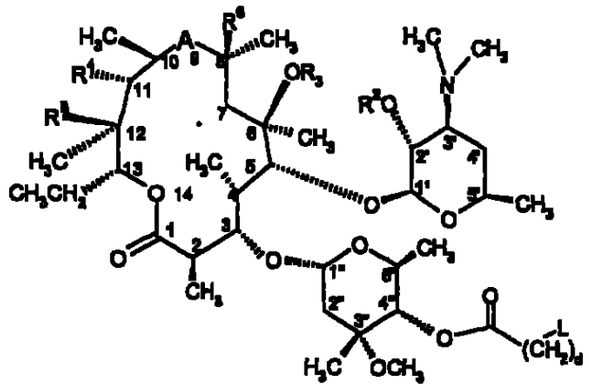
(II)

$HOC(O)(CH_2)_dX^3R^{11a}$

(III)

Suitable activated derivatives of the carboxyl group include the corresponding acyl halide, mixed anhydride or activated ester such as a thioester. The reaction is preferably carried out in a suitable aprotic solvent such as a halohydrocarbon (e.g. dichloromethane) or N,N-dimethylformamide optionally in the presence of a tertiary organic base such as dimethylaminopyridine or triethylamine or in the presence of inorganic base (eg sodium hydroxide) and at a temperature within the range of 0° to 120°C. The compounds of formula (II) and (III) may also be reacted in the presence of a carbodiimide such as dicyclohexylcarbodiimide (DCC).

In a further embodiment of the invention, compounds of formula (I) wherein d is an integer from 1 to 5 and U is $-N(R^{30})-$, may be prepared by reaction of compounds of formula (V),

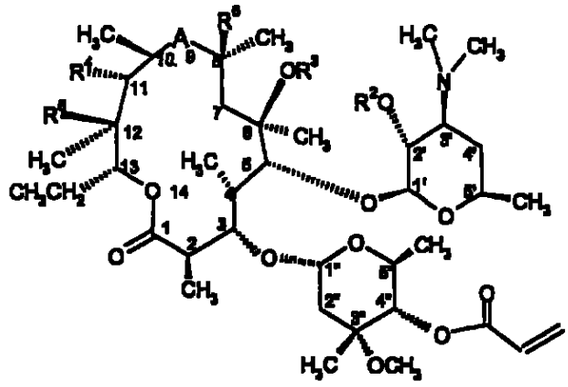


(V)

wherein d is an integer from 1 to 5 and L is a suitable leaving group, with $X^aR^{11a}$ (IV) in which U is $-N(R^{30})-$. The reaction is preferably carried out in a solvent such as a halohydrocarbon (e.g. dichloromethane), an ether (e.g. tetrahydrofuran or dimethoxyethane), acetonitrile or ethyl acetate and the like, dimethylsulfoxide, N,N-dimethylformamide or 1-methyl-pyrrolidone and in the presence of a base, followed, if desired, by removal of the hydroxyl protecting group $R^2$ and conversion of the $X^aR^{11a}$ group to $XR^{11}$. Examples of the bases which may be used include organic bases such as diisopropylethylamine, triethylamine and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, and inorganic bases such as potassium hydroxide, cesium hydroxide, tetraalkylammonium hydroxide, sodium hydride, potassium hydride and the like. Suitable leaving groups for this reaction include halides (e.g. chloride, bromide or iodide) and sulfonyloxy groups (e.g. tosyloxy or methanesulfonyloxy).

Compounds of formula (V) may be prepared by reaction of a compound of formula (II), wherein $R^2$ is a hydroxyl protecting group, with a suitable activated derivative of the carboxylic acid $HOC(O)(CH_2)_dL$ (VI), wherein L is a suitable leaving group as above defined. Suitable activated derivatives of the carboxyl group are those defined above for carboxylic acid (III). The reaction is carried out using the conditions described above for the reaction of a compound of formula (II) with carboxylic acid (III).

In a preferred embodiment of the invention, compounds of formula (I) wherein d is 2 and U is $-N(R^{30})-$, may be prepared by Michael reaction of a compound of formula (VII) wherein $R^2$ is optionally a hydroxy protecting group



(VII)

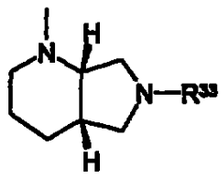
with a compound of formula $X^aR^{11a}$ (IV). The reaction is suitably carried out in a solvent such as dimethylsulfoxide, N,N-dimethylformamide, 1-methyl-pyrrolidone, a halohydrocarbon (e.g. dichloromethane), an ether (e.g. tetrahydrofuran or dimethoxyethane), acetonitrile or alcohol (e.g methanol or isopropanol) and the like, and in the presence of a base, followed, if desired, by removal of hydroxyl protecting group $R^2$ and conversion of the $X^aR^{11a}$ group to $XR^{11}$.

Compound of formula $R^{11a}L$ (VIII), wherein L is a suitable leaving group such as chlorine, fluorine or bromine, and $R^{31}$ and $R^{19}$ are linked to form the bivalent radical $-O(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_t-$, $-NR^7(CH_2)_s-$, $-OCH_2NR^7-$, $-SCH_2NR^7-$, $-CH_2NR^7CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2SCH_2-$ or $-(CH_2)_2NR^7-$ are known compounds or they may be prepared by analogous methods to those known in the art. Thus, they can be prepared according to the procedures described in US 2002/0025959 A1.

Compounds of formula (III) wherein X is $-U(CH_2)_vB(CH_2)_wD-$, $-U(CH_2)_vB-R^{33}-$, or X is a group selected from:



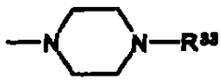
and

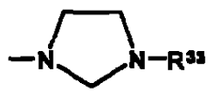


may be prepared by reaction of $X^aR^{11a}$ (V), wherein X has the meaning defined above with $R^{34}OC(O)CH=CH_2$ (VII) wherein $R^{34}$ is carboxyl protecting group, followed by removal of $R^{34}$. Suitable $R^{34}$ carboxyl protecting group include t-butyl, allyl or benzyl.

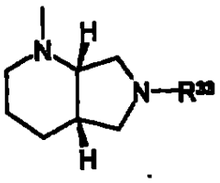
Compounds of formula (III) may also be prepared by reaction of $X^aR^{11a}$ (V) with acrylonitrile followed by hydrolysis of the nitrile to the acid.

Compounds of formula (IV) wherein X is - $U(CH_2)_vB(CH_2)_vD$- in which D is -$N(R^{30})$-, -O- or -S-, or wherein X is -$U(CH_2)_vB(CH_2)_vD(CH_2)_vE$- in which E is -$N(R^{30})$-, -O- or -S- or X is a group selected from:





and



may be prepared by reaction of a compound of formula $R^{11a}L$ (VIII), wherein L is a suitable leaving group such as chlorine, fluorine or bromine, with a compound of formula -$U(CH_2)_vB(CH_2)D$- (IX) in which D is -$N(R^{30})$-, -O- or -S-, or with compound of formula -$U(CH_2)_vB(CH_2)_vD(CH_2)_vE$- (X) in which E is -$N(R^{30})$-, -O- or -S- or with piperazine or with imidazolidin or with 1H-octahydro-pyrrolo[3,4-*b*]pyridine.

Compound of formula $R^{11a}L$ (VIII), wherein L is a suitable leaving group such as chlorine, fluorine or bromine, and $R^{32}$ and $R^{19}$ are linked to form the bivalent radical selected from

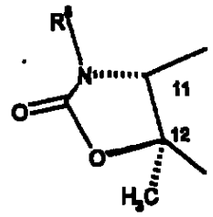
the group $-S(CH_2)_b-$, $-N(R^7)(CH_2)_b-$ or $-O(CH_2)_b-$ are known compounds or they may be prepared by analogous methods to those known in the art. Thus, they can be prepared according to the procedures described in Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 330, 63 (1997).

Compounds of formula (I) may be converted into other compounds of formula (I). Thus compounds of formula (I) wherein B is $-S(O)_z-$ and z is 1 or 2 may be prepared by oxidation of the corresponding compound of formula (I) wherein z is 0. The oxidation is preferably carried out using a peracid, e.g. peroxybenzoic acid, followed by treatment with a phosphine, such as triphenylphosphine. The reaction is suitably carried out in an organic solvent such as methylene chloride. Compounds of formula (I) wherein U or B is $-N(R^{30})-$ and $R^{30}$ is $C_{1-4}$alkyl can be prepared from compounds wherein $R^{30}$ is hydrogen by reductive alkylation.

Compounds of formula (II) wherein A is -C(O)NH- or -NHC(O)-, $R^4$ or $R^5$ are hydroxy, $R^3$ is hydrogen and $R^6$ is hydrogen are known compounds or they may be prepared by analogous methods to those known in the art. Thus they can be prepared according to the procedures described in EP 507595 and EP 503932.

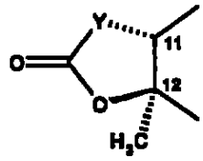
Compounds of formula (II), wherein A is -C(O)NH- or -NHC(O)-, $R^4$ or $R^5$ are hydroxy and $R^3$ is $C_{1-4}$alkyl or $C_{3-6}$alkenyl optionally substituted by 9 to 10 membered fused bicyclic heteroaryl and $R^6$ is hydrogen are known compounds or they may be prepared by analogous methods to those known in the art. Thus they can be prepared according to the procedures described in WO 9951616 and WO 0063223.

Compounds of formula (II), wherein A is -C(O)NH-, $R^4$ and $R^5$ taken together with the intervening atoms form a cyclic group having the following structure:



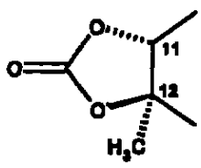
$R^3$ is $C_{1-4}$alkyl, or $C_{3-6}$alkenyl optionally substituted by 9 to 10 membered fused bicyclic heteroaryl and $R^6$ is hydrogen are known compounds or they may be prepared by analogous methods to those known in the art. Thus they can be prepared according to the procedures described in US 6262030.

Compounds of formula (II), wherein A is -C(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -N($R^7$)-$CH_2$-, -$CH_2$-N($R^7$)- or -CH(N$R^8R^9$)-, $R^4$ or $R^5$ are hydroxy or $R^4$ and $R^5$ taken together with the intervening atoms form a cyclic group having the following structure:



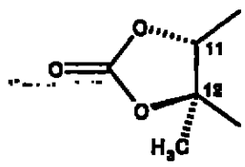

wherein Y is a bivalent radical selected from -O- and -N($R^{13}$)-, and $R^3$ is $C_{1-4}$alkyl, or $C_{3-6}$alkenyl optionally substituted by 9 to 10 membered fused bicyclic heteroaryl are known compounds or they may be prepared by analogous methods to those known in the art. Thus they can be prepared according to the procedures described in EP 307177, EP 248279, WO 0078773, WO 9742204.

Compounds of formula (II), wherein A is -C(O)NH-, -NHC(O)-, -N($CH_3$)-$CH_2$- or -$CH_2$-N($CH_3$)-, $R^4$ or $R^5$ are hydroxy or $R^4$ and $R^5$ taken together with the intervening atoms form a cyclic group having the following structure:



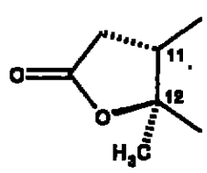

and $R^6$ is hydrogen are known compounds or they may be prepared by analogous methods to those known in the art. Thus they can be prepared according to the procedures described in EP 508699 and *J.Chem. Res.Synop* (1988 pages 152-153), US Patent 6262030.

Compounds of formula (II), wherein A is -C(=N$R^{10}$)-, $R^4$ or $R^5$ are hydroxy or $R^4$ and $R^5$ taken together with the intervening atoms form a cyclic group having the following structure:

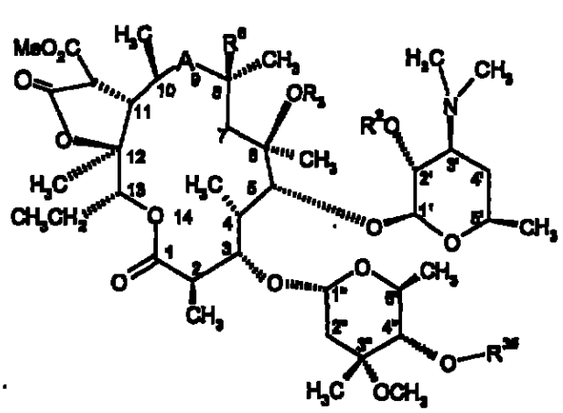


and $R^6$ is hydrogen, are known compounds or they may be prepared by analogous methods to those known in the art. Thus they can be prepared according to the procedures described in EP 284203.

Compounds of formula (II), wherein A is -C(O)-, $R^4$ and $R^5$ taken together with the intervening atoms form a cyclic group having the following structure:



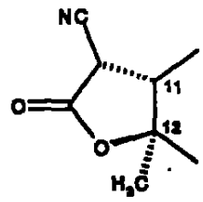
$R^6$ is hydrogen and $R^3$ is $C_{1-4}$ alkyl may be prepared by decarboxylation of a compound of formula (XI), wherein $R^{35}$ is hydroxy protecting group followed, if required, by removal of the protecting group $R^2$ or $R^{35}$.



(XI)

The decarboxylation may be carried out in the presence of a lithium salt such as lithium chloride, preferably in an organic solvent such as dimethylsulfoxide.

Compounds of formula (II), wherein A is -C(O)-, $R^4$ and $R^5$ taken together with the intervening atoms form a cyclic group having the following structure:




and $R^3$ is $C_{1-4}$ alkyl may be prepared according to the procedures described in WO 02/50091 and WO 02/50092.

The following abbreviations are used in the text: DBU for 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, DCM for dichloromethane, DMAP for 4-dimethylaminopyridine, DMF for N,N-dimethylformamide, DMSO for dimethyl sulfoxide, EDAC.HCl for 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, EtOAc for ethyl acetate, KO-t-Bu for potassium *tert*-butoxide, MeOH for methanol, TEA for triethylamine and THF for tetrahydrofuran, MIBK for methyl iso-buthyl ketone.

All references contained in this application are herein incorporated by reference in their entireties.

In order that the invention may be more fully understood the following examples are given by way of illustration only.

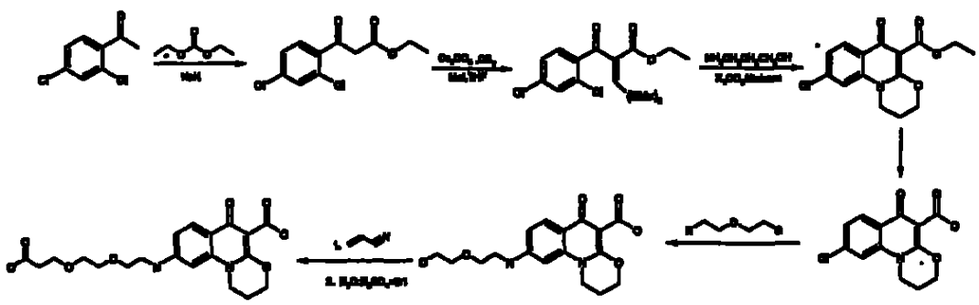
**Examples**

2'-O-Acetyl-6-O methyl-erythromycin A may be prepared by the procedure described by W. R. Baker *et al.* in *J. Org. Chem.* 1988, *53*, 2340, 2'-*O*-acetyl-azithromycin and 2'-*O*-acetyl-azithromycin-11,12-carbonate may be prepared by the procedures described by S. Djokic *et al.* in *J. Chem. Res. (S)* 1988, 152 and 11-*O*-methyl-azithromycin may be prepared by the

procedure described by G.Kobrehel *et al.* in *J. Antibiotics* 1992, *45*,527-532. 9(*E*)-Ethoxyimino-erythromycin A may be prepared by the procedures described in EP 1 167 375. 6-*O*-Ethyl erythromycin A, 6-*O*-propyl erythromycin A and 9-(1-isopropoxy-cyclohexyl)oximino-erythromycin A may be prepared by procedure described in US Patent 4,990,602 and *Bioorg.Med.Chem.Lett.* 2000, *10*, 815-819. 6-O-Methyl-8a-aza-8a-homoerythromycin A may be prepared by procedure described in US patent 6,110,965. 8,9-Anhydro-9-deoxo-erythromycin A 6,9-cyclic ether may be prepared by procedure described in *Experientia* 1971, *27*, 362. 2'-*O*-Acetyl-*O*-(9*E*)-acetylhydroximino erythromycin A may be prepared by procedure described in WO2004/039822. 4"-*O*-Propenoyl-azithromycin may be prepared by procedure described in WO03/042228. 7-[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethylamino]-6-fluoro-1-cyclopropyl-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid my be prepared according to the procedure described in WO2004/101585. 1-Cyclopropyl-6-iodo-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester, 7-chloro-1-isopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid and 7-chloro-1-tert-butyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid may be prepared by the procedure described in *J.Med.Chem.*, 1995, *38*, 973. 1-Ethyl-6-iodo-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester my be prepared by procedure described in *Aust. J. Chem.*, 1973, *26*, 907. Ethyl 1-ethyl-6-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylate may be prepared by the procedure described in GB1433774.

**Intermediate 1:**

**7-[2-[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethoxy]-ethylamino]-1,2,3,6-tetrahydro-6-oxo-[1,3]-oxazino-[3,2a]-quinoline-5-carboxylic acid**



47

a) 3-(2,4-Dichlorophenyl)-3-oxo-propionic acid ethyl ester

Synthesis of Intermediate 1a was done by standard procedure starting from 2,4-dichloroacetophenone, diethylcarbonate (25 eq ) and NaH (2 eq ) at 80°C for 60 minutes.
MS (ES+) m/z: $[MH]^+ = 262$

b) 2-[Bis(methylthio)methylene]-3-(2,4-dichlorophenyl)-3-oxo-propionic acid ethyl ester

To a mixture of Intermediate 1a (15,7 g) and $Cs_2CO_3$ (2.5 eq) in THF (230 mL) was added $CS_2$ (4.6 eq) with stirring at -10°C. After 5 minutes $CH_3I$ (2.5 eq) was added in one portion and reaction was stirred at room temperature overnight.. The reaction was diluted with ether (50 mL) and filtered. Filtrate was concentrated in vacuo.
MS (ES+) m/z: $[MH]^+ = 366$

c) 7-Chloro-1,2,3,6-tetrahydro-6-oxo-[1,3]oxazino[3,2a]quinoline-5-carboxylic acid ethyl ester

A mixture of Intermediate 1b (18,08 g), 3-amino-1-propanole (1.2 eq) and $K_2CO_3$ (2.4 eq) in dioxane (500 mL) was stirred at room temperature for 1 hour and refluxed overnight. The reaction mixture was filtrated and filtrate was concentrated to dryness under reduced pressure. The crude product was precipitated from MeOH affording the title compound (2.6 g).
MS (ES+) m/z: $[MH]^+ = 308$

d) 7-Chloro-1,2,3,6-tetrahydro-6-oxo-[1,3]oxazino[3,2a]quinoline-5-carboxylic acid
To a solution of Intermediate 1c (1.4 g) in THF (15 mL) solution of NaOH (4.6 eq ) in water (15 mL) was added and the reaction mixture was stirred at 80°C overnight. THF was evaporated, HCl (0.6 M) was added to reach pH value about 4 and extracted with 3x10 mL of DCM. The organic layers were washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and DCM was evaporated under reduced pressure affording the title compound (1.16 g).

MS (ES+) m/z : $[MH]^+ = 280$

e) 7-[2-(2-Hydroxy-ethoxy)-ethylamino]-1,2,3,6-tetrahydro-6-oxo-[1,3]oxazino[3,2a]-quinoline-5-carboxylic acid

Intermediate 1d (1 g) was diluted in 5 mL of methyl-pyrrolidone, 1.8 mL (5 eq) of 2-(2-aminoetoxy)ethanol was added and stirred at 110°C for 24 hours. To the reaction mixture was added EtOAc, pH adjusted to 6 and extracted with 3x15 mL of $H_2O$ The organic layers were washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and EtOAc was evaporated under reduced pressure affording the title compound (600 mg).

MS (ES+) m/z : $[MH]^+ = 349$

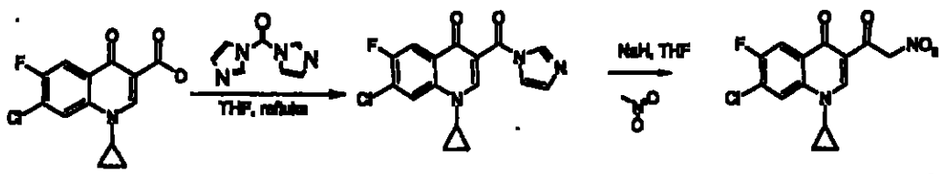
f) 7-[2-[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethoxy]-ethylamino]-1,2,3,6-tetrahydro-6-oxo-[1,3]-oxazino-[3,2a]-quinoline-5-carboxylic acid

Intermediate 1e (600 mg) was diluted in 7,4 mL of $C_3H_3N$, 0.515 mL of DBU was added and the mixture stirred at 80°C for 24 hours. $C_3H_3N$ was evaporated under reduced pressure, residue dissolved in EtOAc, pH was adjusted to 3 and extracted with 3x15 mL of $H_2O$. EtOAc was evaporated under reduced pressure affording 650 mg of cyano derivative. The cyano derivative was dissolved in 40 mL of $H_2O/H_2SO_4$ (2:1) and stirred for 24 h at 75°C affording the title compound.

MS (ES+) m/z : $[MH]^+ = 421$

Intermediate 2

1-Cyclopropyl-6-fluoro-7-chloro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-(2-nitroacetyl)




A mixture of 7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (1 g, 3,55 mmol) and of 1,1-carbonyldiimidazole (2,88 g, 17,75 mmol) in 15 ml $CCl_3$ was heated to reflux over the night. the mixture was cooled and the solvent was removed under reduced pressure. To the resudue a small amount of diethyl ether was added and the resulting

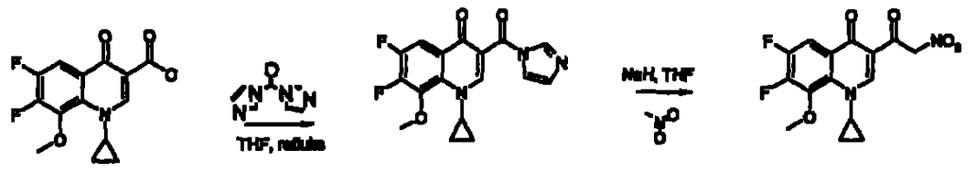
solid was collected by filtration and washed with diethyl ether to give a imidazolide intermediate in a quantitative yield.

To the mixture of NaH (0,26 g, 0,0108 mol, 60 % disperse oil) and of nitromethane (0,58 ml, 0,0108 mol) in 20 ml of anhydrous THF a solution of imidazolide intermediate (0,9 g, 0,289 mmol) in 20 ml of anhydrous THF was added dropwise and heated to reflux for 18 h. The mixture was cooled and 20 ml of $H_2O$ was slowly added and neutralized by HCl, and then extracted with $CH_2Cl_2$. The organic layer was washed with $H_2O$ and brine, dried by anhydrous $Na_2SO_4$ and evaporated. The product was precipitated and filtrated off yielding 0,4g of title compound. (90,6 % pure compound according to LC-MS).

MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 325.1

Intermediate 3

1-Cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-(2-nitroacetyl)



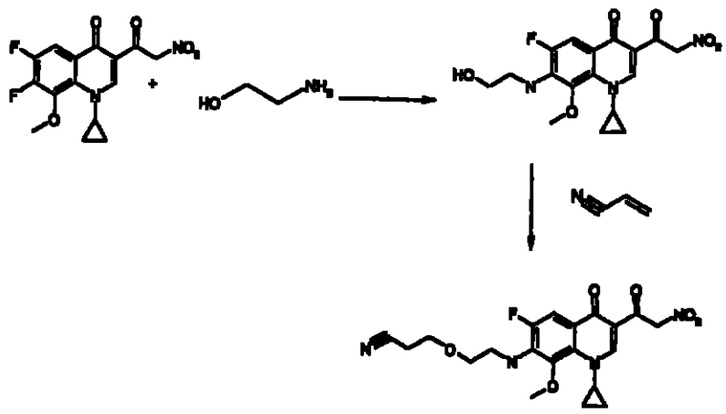

A mixture of 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (1 g, 3,38 mmol) and 1,1-carbonyldiimidazole (2,19 g, 13,54 mmol) in 15 ml $CCl_3$ was heated to reflux over the night. The mixture was cooled and the solvent was removed under reduced pressure. To the residue a small amount of diethyl ether was added and the resulting solid was collected by filtration and washed with diethyl ether to give a imidazolide intermediate in a quantitative yield.

To the mixture of NaH (0,28 g, 0,0116 mmol, 60 % disperse oil) and nitromethane (0,62 ml, 0,01158 mol) in 20 ml of anhydrous THF a solution of imidazolide intermediate (1 g, 2,89 mmol) in 20 ml of anhydrous THF was added dropwise and heated to reflux for 18 h. The mixture was cooled and 20 ml of $H_2O$ was slowly added and neutralized by HCl, and then extracted with $CH_2Cl_2$. The organic layer was washed with $H_2O$ and brine, dried by anhydrous $Na_2SO_4$ and evaporated. The product was precipitated and filtrated off yielding 0,56g of title product. (93,46 % pure compound according to LC-MS).

MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 339.1

Intermediate 4

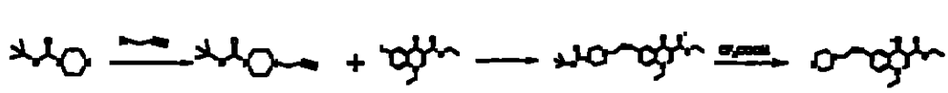
7-[2-(2-Cyano-ethoxy)-ethylamino]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-(2-nitroacetyl)



To a solution of Intermediate 3 (250 mg) in DMSO (15 ml) ethanolamine (0,425 ml) was added and the reaction mixture was stirred at 90°C for 1,5 hours. pH Value of mixture was adjusted to 4.5 and product was precipitated. After filtration, 190mg of 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(2-hydroxy-ethylamino)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-(2-nitroacetyl) was obtained. A solution of 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(2-hydroxy-ethylamino)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-(2-nitroacetyl) (180 mg) in acrylonitrile and DBU was stirred at 80°C under $N_2$ for 5 hours. $CH_3CN$ was evaporated under reduced pressure yielding oily title product.

Intermediate 5

6-[3-Piperazin-1-yl)-propyl]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester



51

a) 4-Prop-2-ynyl-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

To the degassed solution of piperazine-1-carboxylic acid tert-butiyl ester (1,0 g, 5,37 mmol) in acetonitrile (10 ml) were added $Na_2CO_3$ (1,708 g, 16,11 mmol ) and mixture was stirred for 20 min. The suspension was heated to 50 °C and 3-bromo-propyne (0.9 mL, 8,055 mmol) was added. The solvent was evaporated and the residue was extracted with Et-Ac and water (2x50 mL). Organic layer was washed with NaCl and NaHCO3 (2x50 ml). The organic layer was dried over $K_2CO_3$ and evaporated in vacuum yielding (0,70 g) oil title intermediate.
MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 225.1

b) 6-[3-(4-tert-Butoxycarbinyl-piperazin-1-yl)-prop-1-ynyl]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester

1-Ethyl-6-iodo-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester (0,7g, 3,125 mmol), copper (I) iodide (42,47 mg, 0,223 mmol) and triethylamine (10,809 mL, 78,05 mmol) were suspended in dry acetonitrile (20 ml). The suspension was heated to 50 °C and $N_2$ bubbled through. After 20 min, dichlorobis (triphenylposphine) palladium (II) (46,96 mg, 0,0669 mmol) and Intermediate 5a (0,7 g 3,125 mmol) were added and dark red suspension was heated at 50 °C for 3 hours. The solvent was evaporated and the residue was extracted with EtOAc and water (2x50 mL). Organic layer was washed with NaCl and NaHCO3 (2x50 mL), dried over $K_2CO_3$ and evaporated in vacuum yielding (1,24 g) oil red title product .
MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 468.3

c) 6-[3-Piperazin-1-yl)-propyl]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester

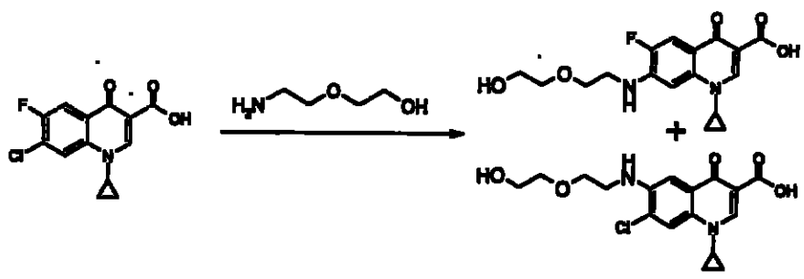
To the solution of Intermediate 5b (1,2 g, 2,57 mmol) in DCM (1,2 mL) was added $CF_3COOH$ (1,2 mL) and mixture was stirred at room temp. for 48 h. To the reaction mixture was added water (pH=1,2) and layers were separated (pH=9,6). The organic layer was dried over $K_2CO_3$ and evaporated in vacuum yielding (1,7 g) oil red title product.
MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 368.3

Intermediate 6

1-Cyclopropyl-6-fluoro-7-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethylamino]-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (A)

and

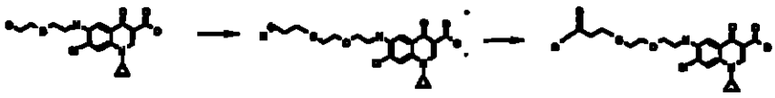
7-Chloro-1-cyclopropyl-6-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethyl amino]-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (B)



To a mixture of 7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (10g, 0,035 mol) in 1-methyl-2-pirolidone (70 mL) 2-(2-amino-ethoxy)-ethanol (18 mL, 0,18 mol, 5 eq.) was added, the reaction mixture was stirred at 110 °C for 24 hours.Then was diluted with water (200 mL) and $CH_2Cl_2$ (60 mL) and pH was adjusted to 10. The aqueous layer was extracted with $CH_2Cl_2$ (5x50 mL) and then pH was adjusted to 6,7. After 10 minutes first product precipitated. Filtrated off yielding 2,7g of crude 7-chloro-1-cyclopropyl-6-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethylamino]-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid. (according to LC-MS 100 % pure Intermediate 6B) Over night second product precipitated. Filtrated off yielding 7,7g of yellow product (according to LC-MS a mixture of Intermediate 6A and Intermediate 6B in a 1:1 ratio).

Intermediate 7

6-[2-[2-(2-carboxy-ethoxy)ethoxy]ethylamino]-1-cyclopropyl-7-chloro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

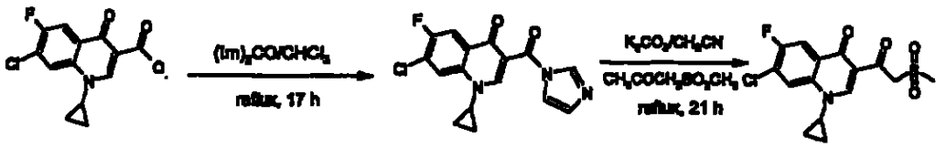


Intermediate 6B (2 g, 5.45 mmol) was dilluted in 25 mL of acrylonitrile, DBU (2.0 mL) was added and stirred at 80°C for 24 hours. Acrylonitrile was evaporated under reduced presure, residue was dissolved in DCM, pH was adjusted to pH 3 and extracted with 3x20 mL $H_2O$.

The organic layers were washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and DCM was evaporated under reduced preasure affording 1,9g of 6-{2-[2-(2-cyano-ethoxy)ethoxy]ethylamino}-1-cyclopropyl-7-chloro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid. This product was dissolved in 40 mL of mixture $H_2O/H_2SO_4$ (1:1) and stirred for 24 hours at 75°C. The obtained precipitate was filtered and dried under reduced pressure for 1h affording 1.7g of title product.

**Intermediate 8**

**1-Cyclopropyl-6-fluoro-7-chloro-4-oxo-1,4-dihydro-3-[(2-methanesulfonyl)acetyl]-quinoline.**




A mixture of 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-chloro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (2 g, 0.0071 mol) and 1,1'-carbonyldiimidazole (5.76 g, 0.035 mol) in 15 mL $CHCl_3$ was heated to reflux for 17 hours. The solvent was removed by reduced pressure. To the residue ether was added and then stirred at room temperature for 30 min. The solid was filtered and dried affording 1.64 g of 3-imidazolide derivative. Imidazolide derivative (1 g, 0.003mol) was dissolved in 40 mL acetonitrile, then methanesulphonylacetone (2 g, 0.015 mol) and $K_2CO_3$ were added and the mixture was heated to reflux for 21 hours. The solvent was removed under reduced pressure and 120 mL of $H_2O$ was added. The solution was acidified by 2N HCl (pH ~ 3) and extracted with EtOAc. The organic layer was dried and concentratedto give a crude solid product. The crude product was purified by column chromatography (DCM-EtOH-$NH_4OH$ = 90:9:1.5) to give pure product 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-chloro-4-oxo-1,4-dihydro-3-[(2-methanesulfonyl)acetyl]-quinoline.

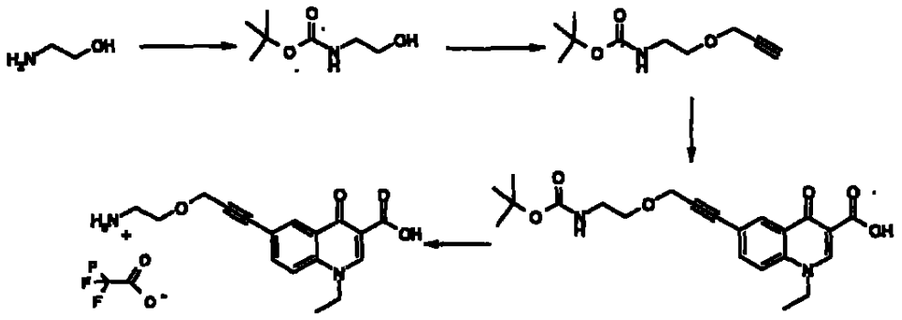
MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 358.1

$^1H$ NMR (500 MHz, DMSO) □8.58, 8.37, 8.13, 5.22, 3.78, 3.13, 1.31 and 1.16

**Intermediate 9**

54

**6-[3-(2-Amino-ethoxy)-prop-1-ynyl]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid trifluoroacetate salt**



**a) (2-Hydroxy-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester**

To a stirring solution of ethanolamine (1.96 mL, 32.7 mmol) in dioxane (40 mL) and water (20 mL) saturated solution of $NaHCO_3$ (20 mL) was added. The solution was cooled in ice bath and di-*t*-butyl dicarbonate (8.0 g) was added portionwise. After 1 hour TLC showed no starting material. EtOAc (50 mL) and water (20 mL) were added, organic layer was separated and evaporated yielding 4.20 g of the oily title compound.

**b) (2-Prop-2-ynyloxy-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester**

To a stirring solution of Intermediate 9a (1.16 g) in THF (30 mL) at room temperature *t*-butylammonium iodide (0.15 g), sodium iodide (0.15 g) and propargyl bromide (80 % in toluene, 1.20 mL) were added. KOH (0.40 g) was added portionwise during 30 minutes and the suspension was stirred at room temperature for 24 hours. The solvent was evaporated, EtOAc (30 mL) and water (30 mL) were added, organic layer was washed with 10 % $Na_2S_2O_5$ solution and evaporated yielding 1.21 g of the title compound.

**c) 6-[3-(2-tert-Butoxycarbonylamino-ethoxy)-prop-1-ynyl]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid**

CuI (55 mg) and triethylamine (14.06 mL) were added into a solution of 1-ethyl-6-iodo-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (1.0 g) in MeCN (20 mL). The mixture has been stirring at room temperature for 20 minutes. $Pd(PPh3)_2Cl_2$ (61 mg) and Intermediate 9b

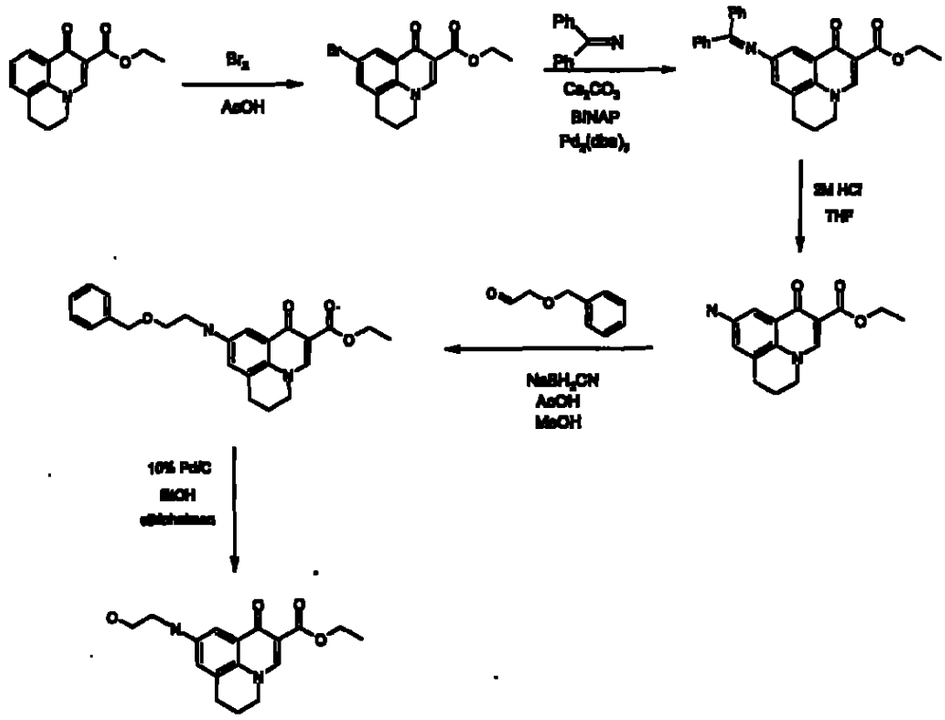
(0.70 g) were added and the mixture has been stirring at 50 °C for 4 hours. The solvents were evaporated, EtOAc (30 mL) and water (30 mL) were added, organic layer was washed with water (30 mL) and brine (30 ml) and evaporated yielding 1.0 g of the title compound.
MS (ES+) m/z: $[MH]^+ = 415.24$

d) **6-[3-(2-Amino-ethoxy)-prop-1-ynyl]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid trifluoroacetate salt**

Trifluoroacetic acid (0.386 mL) was added into solution of Intermediate 9c (0.42 g) in MeCN (5 mL) at room temperature. The solution has been stirring at room temperature for 48 hours and evaporated yielding 0.80 g of the title compound.

**Intermediate 10**

**9-(2-hydroxy-ethylamino)-1-oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylic acid**



56

a) 9-Bromo-1-oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij] quinoline-2-carboxylic acid ethyl ester

To the solution of 1-Oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrido[3,2, 1-ij]quinoline-2-carboxylic acid ethyl ester (7.5g, 29mmol) in glacial acetic acid (120mL) was added brome (1.6ml, 32mmol). The mixture was stirred over night at room temperature, and new portion of brome (1.6mL, 32mmol) was added. After 24 h, reaction mixture was diluted with 100mL of $H_2O$ and pH was adjusted to 2.9. Precipitate was filtered and dried. The crude product was precipitated from $CH_2Cl_2$ / Diisoprophylether and dried in vacuum drier yielding 13.07g of the crude title product.

MS (ES+) m/z : $[MH]^+ = 338.0$

b) 9-(Benzhydrylidene-amino)-1-oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylic acid ethyl ester

Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium chloroform complex (50mg, 0.05mmol), rac-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (100mg, 0.16mmol), Intermediate 10a (3g, 8.9mmol) and benzophenone imine (1.2ml) were diluted in THF (45ml). The air of atmosphere was replaced with $N_2$, and $Cs_2CO_3$ (2.5g) was added. The mixture was stirred under reflux. Another two portions of Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium chloroform complex (50mg, 0.05mmol), rac-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (100mg, 0.16mmol), benzophenone imine (1.2ml) and $Cs_2CO_3$ (2.5g) was added every 2.5h. The mixture was stirred under reflux over night and then cooled to room temperature and filtered. HPLC/MS indicated the presents of product 10b.

MS (ES+) m/z : $[MH]^+ = 437.3$

c) 9-Amino-1-oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylic acid ethyl ester

To the mixture of Intermediate 10b 5% HCl was added dropwise until appearance of precipitate. Precipitate was filtered and dried in vacuum drier yielding 2g of the crude title product.

MS (ES+) m/z : $[MH]^+ = 273.2$

$^{13}$C-NMR(125 MHz, DMSO) δ: 13.81, 19.90, 25.57, 51.37, 59.24, 108.39, 115.66, 124.99, 128.06, 129.06, 129.91, 130.51, 133.95, 147.54, 163.98, 171.63.

**d) 9-(2-Benzyloxy-ethylamino)-1-oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylic acid ethyl ester**

To the solution of Intermediate 10c (200mg, 0.73mmol) in MeOH (75mL), benzyloxyacetaldehide (110mg, 0.73mmol), $NaBH_3CN$ (137mg, 2.2mmol) and AcOH (250µl) was added. Reaction mixture was stirred for 20 minutes and evaporated in vacuum. Oil product was purified by column chromatography in system $CH_2Cl_2$ –(MeOH-$NH_4OH$= 9:1.5) = 9:(1.5) yielding 159mg of the title product.

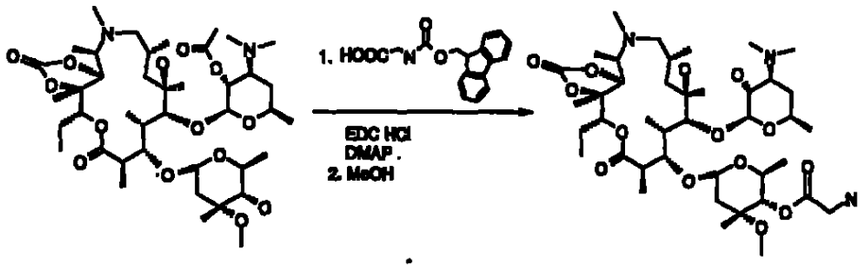
MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 407.2

**e) 9-(2-hydroxy-ethylamino)-1-oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylic acid**

To the solution of Intermediate 10d (159mg, 0.39mmol) in EtOH (41.6mL) cyclohexane (12.8mL) and 10% Pd/C (243mg) were added. The mixture was stirred under reflux over night, filtered through celite and evaporated in vacumn yielding 80mg of the title product.

**Intermediate 11**

**4"-Glycyl azithromycin-11,12-cyclic carbonate**

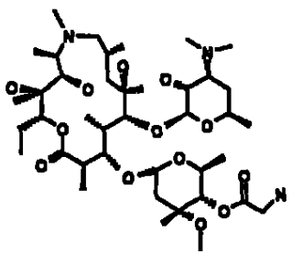



To a solution of 2'-O-Acetyl azithromycin-11,12-cyclic carbonate (8.16g, 9.8mmol) in $CH_2Cl_2$ (50 mL) were added DMAP (0.61g, 5mmol), N-(9-Fluorenylmethoxy-carbonyl) glycine (Fmoc Gly, 4.46g, 15mmol), and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC HCl, 3.83g, 20mmol). The mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was evaporated and the crude product dissolved in 200 mL of

methanol. The mixture was stirred under reflux overnight at 65°C and then concentrated under reduced pressure. After column chromatography in system ($CH_2Cl_2$–MeOH-$NH_4OH$ = 90:9:0,5) and rechromatography in the same system, 480mg of title compound was afforded.
MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 833.5
$^{13}$C-NMR(125 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.55, 10.45, 10.84, 14.19, 14.83, 17.82, 21.34, 21.58, 22.03, 22.15, 22.69, 26.27, 26.89, 29.15, 29.69, 34.40, 34.93, 35.26, 39.27, 40.39, 41.99, 42.92, 43.23, 43.92, 45.25, 49.50, 49.60, 61.26, 62.86, 65.39, 67.68, 68.18, 68.30, 68.93, 70.76, 73.02, 73.35, 74.30, 76.29, 76.82, 77.07, 77.33, 77.90, 78.07, 79.54, 85.12, 85.96, 95.27, 102.90, 106.59, 147.48, 153.36, 154.93, 158.06, 171.09, 174.23, 177.18

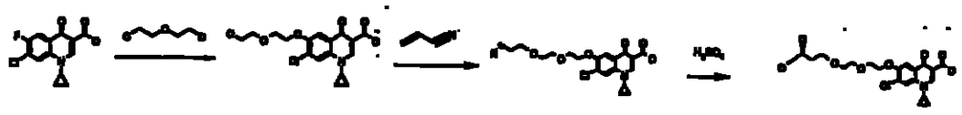
**Intermediate 12**
**4"-Glycyl azithromycin**

Using the similar procedure to that described in Intermediate 11, Intermediate 12 was prepared starting from 2'-O-Acetyl azithromycin.



MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 806.5
$^{13}$C-NMR(125 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.45, 9.12, 11.27, 14.12, 14.69, 15.50, 16.24, 17.89, 21.29, 21.39, 21.79, 21.99, 22.66, 26.55, 26.78, 27.54, 28.98, 29.70, 31.59, 35.04, 35.29, 36.35, 38.42, 40.38, 42.00, 42.28, 43.76, 44.42, 45.15, 45.32, 49.48, 62.45, 62.88, 65.61, 67.87, 70.15, 70.98, 72.94, 73.60, 73.83, 74.31, 76.79, 77.05, 77.30, 77.45, 77.87, 79.52, 80.15, 83.16, 94.73, 102.34, 174.12, 178.81

**Intermediate 13**
**6-{2-[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolone-3-carboxylic acid**



Mixture of 50 mL diethylene glycole and 50 mL DMSO was prepared and heated on 70°C. Into mixture 8 g of KO-t-Bu portionwise was added. Then, 5 g of fluoro-chloro quinolonic acid (17.8 mmol) was added portionwise. The temperature was increased to 105°C. After 5 hours, the 25 mL of $H_2O$ was added and the mixture was extracted with 2x20 mL of DCM. Water layer was adjusted to pH 4. The obtained precipitate was filtered off and dried under reduced pressure affording 500 mg of 7-chloro-1-cyclopropyl-6-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-4-oxo-1,4-dihydro-quinolone-3-carboxylic acid.

7-Chloro-1-cyclopropyl-6-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-4-oxo-1,4-dihydro-quinolone-3-carboxylic acid (500 mg) was dissolved in 12,5 mL of acrylonitrile, then 1 mL of DBU was added and the mixture stirred for 24 hours at 80°C. Acrylonitrile was evaporated under reduced pressure, residue was dissolved in 300 mL of 2-propanol and the pH of the mixture was adjusted to pH 3.5. The precipitate was obtained after 12 hours, filtered off and washed with water (pH 3.5). The precipitate was dissolved in 20 mL $H_2O$:$H_2SO_4$ (1:1) and stirred for 24 hours at room temperature. The obtained precipitate was filtered off and dried under reduced pressure affording 300 mg of the title compound.

**Intermediate 14**

**4"-Propenoyl-11-*O*-methyl-azithromycin**

**a) 4"-Propenoyl-2'-O-Ac-11-*O*-methyl-azithromycin**

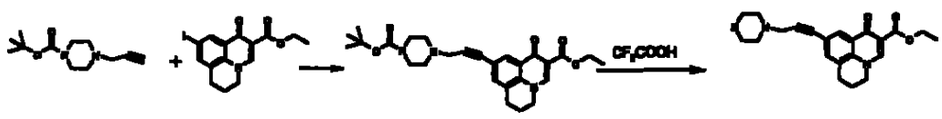
2'-O-Ac 11-*O*-Methyl-azithromycin was dissolved in toluene under $N_2$ atmosphere and TEA (3 eqv) and 3-Chloropropionyl-chloride (1 eqv) were added. Reaction mixture was stirred 5 minutes and then the same amount of TEA and 3-Chloropropionyl-chloride was added. After 10 minutes the reaction was finished, extracted with $Na_2HCO_3$ and toluene. The organic layer was washed with $H_2O$ and brine, dried by anhydrous $Na_2SO_4$ and evaporated.

b) 4"-Propenoyl-11-*O*-methyl-azithromycin

A solution of Intermediate 14a in MeOH was stirred at room temperature for 48 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure affording the title compound.

Intermediate 15

1-Oxo-9-(3-piperazin-1-yl)-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylic acid ethyl ester




a) 4-Prop-2-ynyl-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

To the degassed solution of piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0,5 g, 2,69 mmol) in acetonitrile (5 mL) was added $Na_2CO_3$ (0,854 g, 8,05 mmol ) and mixture was stirred for 20 min. The suspension was heated to 50 °C and 3-bromo-propyne (448,65 µl, 4,03 mmol) was added. The solvent was evaporated and the residue was extracted with EtOAc and water. Organic layer was washed with NaCl and $NaHCO_3$ (2x20 ml), dried over $K_2CO_3$ and evaporated in vacuum yielding 0,45 g of the title product as yellowish oil.
MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 247.2

b) 9-[3-(4-tert-Butoxycarbinyl-piperazin-1-yl)-prop-1-ynyl]-1-oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylic acid ethyl ester

Intermediate 17 (0,2 g, 0,524 mmol), copper (I) iodide (9,98 mg, 0,0524 mmol) and triethylamine (2,54 ml, 18,34 mmol) were suspended in dry acetonitrile (10 mL). The suspension was heated to 50 °C and $N_2$ bubbled through. After 20 min, dichlorobis (triphenylposphine) palladium (II) (11,03 mg, 0,0157 mmol) and Intermediate 15a (0,164 g 0,733 mmol) were added and dark red suspension was heated for 3 hours at 50 °C. The solvent was evaporated and the residue was extracted with EtOAc and water (2x20 ml).

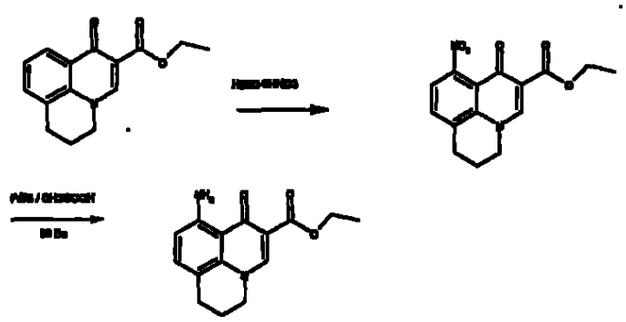
Organic layer was washed with NaCl and $NaHCO_3$ (2x20 ml), dried over $K_2CO_3$ and evaporated in vacuum yielding 0,34 g of the title product as red oil.

**c) 1-Oxo-9-(3-piperazin-1-yl)-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylic acid ethyl ester**

To the solution of Intermediate 15b (0,34 g, 0,71 mmol) in DCM (3,4 mL) was added $CF_3COOH$ (3,4 mL) and mixture was stirred . for 48 hours at room temp. To the reaction mixture was added water (pH 1,2) and layers were separated (pH 9,6). The organic layer was dried over $K_2CO_3$ and evaporated in vacuum yielding 0,22 g of the title product as red oil.
MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 380.2

**Intermediate 16**

**10-Amino-1-Oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylic acid ethyl ester**



**a) 10-Nitro-1-Oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylic acid ethyl ester**

1-Oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylic acid ethyl ester (1.0 g) was placed in round bottom flask and to that, mixture of $H_2SO_4$ / $HNO_3$ (1:1) was added and stirred for 3 hours at 0°C. The reaction mixture was poured on ice and precipitate was filtered off affording 900 mg of title product (LC/MS : 95%).

62

**b) 10-Amino-1-Oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylic acid ethyl ester**

Intermediate 16a (900 mg)was diluted in 35 mL of acetic acid and to this mixture 800 mg of 10 %Pd/C was added and stirred for 15 h at room temperature and at 30 Ba. The reaction mixture was filtered to remove catalyst and then acetic acid was evaporated under reduced pressure affording 700 mg of the title product. (LC/MS : 95%).

**Intermediate 17**

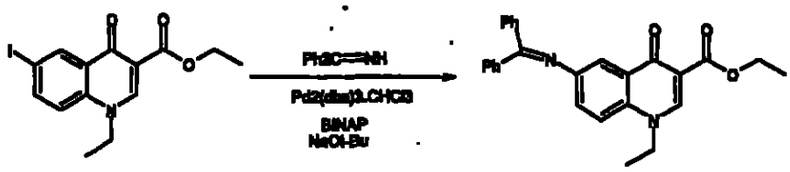
**9-Iodo-1-oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylic acid ethyl ester**



To a 0°C cooled trifluoromethansulfonic acid (3 mL, 33.31 mmol) 1-Oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylic acid ethyl ester (1.53 g, 5,95 mmol) was added and to that solution N-Iodosuccinimide (1.6 g, 714 mmol) was added. The mixture was allowed to warm from 0 °C to room temperature while stirring. Reaction mixture was poured in ice and precipitate was filtered off affording 1 g of the title product (LC/MS : 57%).

**Intermediate 18**

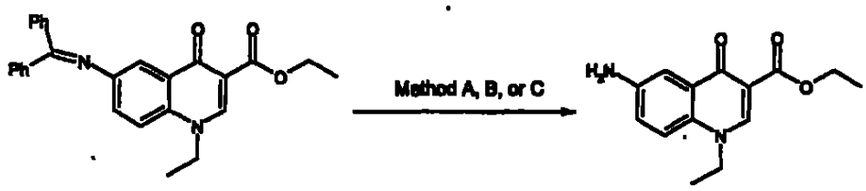
**6-Amino-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester**



a) 6-(Benzhydrylidene-amino)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester

A Pyrex tube was charged with sodium tert-butoxide (1.4 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.00125 mmol), and BINAP (0.00375 mmol). The Pyrex tube was fitted with a septum and after the air atmosphere was replaced with argon, toluene (4 mL), 1-ethyl-6-iodo-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester (1.0 mmol), and benzophenone imine (1.2 mmol) were added by syringe. The reaction was sealed and heated to 80°C with stirring until starting material was consumed as judged by GC analysis. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with ether (40 mL), filtered, and concentrated. The crude reaction mixture was then recrystallized from MeOH to furnish the desired product in 90% yield.

b) 6-Amino-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester




Method A: Transamination with Hydroxylamine

To a solution of the imine adduct in MeOH (0.1 M) at RT was added NaOAc (2.4 eq) and hydroxylamine hydrochloride (1.8 eq). Oxime formation was usually complete in 15 to 30 minutes. The solution was then partitioned between 0.1 M NaOH and $CH_2Cl_2$. The organic layer was dried over anhydrous $Na_2SO_4$ and concentrated in vacuo. The product was purified by chromatography on silica gel.

Method B: Hydrogenolysis

A solution of the imine adduct, ammonium formate (15eq) and 5% Pd/C (10 mol%) were heated to 60°C in MeOH (0.2 M in imine). After 2hours reduction was usually complete. The solution was cooled to room temperature and diluted with $CH_2Cl_2$ (5x volume of MeOH) to be passed through a plug of celite. The organic solution was washed with 0.1 M NaOH, dried

over anhydrous $Na_2SO_4$ and concentrated in vacuo. The product was purified by chromatography on silica gel.

**Method C: Acidic Hydrolysis**

To a solution of the imine adduct in THF (0.3 M) was added aqueous 2.0 M HCl (added 5% by volume of THF). After 5-20 minutes hydrolysis was complete and the reaction mixture was partitioned betwen 0.5 M HCl and 2:1 hexane/EtOAc. The aqueous layer was separated and made alkaline. The product aniline was extracted with $CH_2Cl_2$, dried over anhydrous $Na_2SO_4$ and concentrated in vacuo.

**Intermediate 19**
**2'-*O*-Acetyl-4"-*O*-propenoyl-6-*O*-methyl-erythromycin A**

To a solution of 2'-*O*-acetyl-6-*O*-methyl-erythromycin A (1.1 g) in DCM (20 mL) pyridine (1.7 mL) and acryloyl chloride (1.1 mL) were added at 0°C. After 2 hours a further addition of pyridine (1.7 mL) and of acryloyl chloride (1.1 mL) was performed. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of $NH_4Cl$ (10 mL) and extracted with DCM (3x20 mL). The organic phase was washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ (10 mL), water (10 mL), dried over $Na_2SO_4$, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash-chromatography (DCM-MeOH-$NH_3$ 95:5:0.5) affording the title compound (470 mg).
MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 844

**Intermediate 20**
**4"-*O*-Propenoyl-6-*O*-methylerythromycin A**

Intermediate 19 (1.82 g) was dissolved in MeOH (100 mL) and stirred at 60°C for 4 hours, then at room temperature for 16 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (eluent: MeOH-DCM-$NH_4OH$ 5:90:0.5) affording the title compound (1.4 g).
MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 802

$^1$H-NMR (500 MHz) δ: 6.44 (d, 1H), 6.13 (dd, 1H), 5.89 (d, 1H), 5.07 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.66 (d, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.21-3.18 (m, 2H), 3.04 (s, 3 H), 3.00 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.43 (d, 1H), 2.31 (s, 6H).

$^{13}$C-NMR (75 MHz) δ: 221.0; 175.7; 165.8; 131.5; 128.0; 102.1; 96.0; 80.5, 78.8, 78.3; 78.0; 76.6; 74.3, 72.7; 71.1; 69.1; 67.8; 65.3; 63.2: 50.7; 49.5; 45.3; 44.9; 40.3; 39.2; 38.8; 37.2; 35.2; 28.9; 21.7, 21.1; 19.7, 18.3, 18.0, 15.9; 12.3; 10.6; 9.1.

Intermediate 21

2'-*O*-Acetyl-4"-*O*-propenoyl-azithromycin-11,12-carbonate

A solution of 2'-*O*-acetyl-azithromycin-11,12-carbonate (10.9 g) in toluene (300 mL) was stirred at room temperature under argon atmosphere. To this solution TEA (12.66 mL) and 3-chloro-propionyl chloride (1.94 mL) were added in two portions over a period of 10 minutes. After 20 minutes the solution was diluted with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (300 mL) and extracted with toluene (4x80 mL). The collected organic phase was dried, filtered and concentrated under reduced pressure affording the title compound (11.0 g).
MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 872

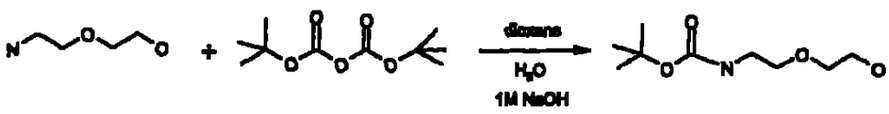
Intermediate 22

4"-*O*-Propenoyl-azithromycin-11,12-carbonate

A solution of Intermediate 21 (11.0 g) in MeOH (200 mL) was stirred at room temperature for 48 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure affording the title compound (9.81 g).
MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 829.1
$^1$H-NMR (500 MHz) δ: 6.45 (d, 1H), 6.17 (dd, 1H), 5.87 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.88 (dd, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.47-4.40 (m, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.25 (dd, 1H), 2.87-2.85 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 170-1.56 (m, 4H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (dd, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.22 (d, 3H), 1.18 (d, 6H), 1.12 (s, 3H), 108-1.06 (2d, 6H), 0.93 (m, 6H).

Intermediate 23

[2-(2-Hydroxy-ethoxy)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester




To the solution of dioxane (40 mL), $H_2O$ (20 mL) and NaOH ( 20 mL; 1 M) was added 2-(2-aminoetoxy) ethanol. The reaction mixture was cooled to 0°C and di-t-Bu dicarbonate ( 4,8 g) was added. The mixture was stirred for 30 min at 0°C, and then the stirring was continued for 2 hours at room temperature. In next 3 hours two portion of di-t-Bu dicarbonate ( 2x 0,22 g) were added. The mixture was stirred over night at room temperature and then concentrated (20-30 mL). EtOAc (60 mL) was added to the solution and pH was adjusted to 2.5. Aqueous layer was extracted with EtOAc (3x20 mL). Organic layers was washed with $H_2O$ (3x30 mL), dried over $K_2CO_3$ and evaporated in vacuum to give 3,7 g of the title product as oil.

Intermediate 24:
7-Chloro-1-cyclopropyl-6-(2-hydroxy-ethoxy)-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (A) and
1-Cyclopropyl-6-fluoro-7-(2-hydroxy-ethoxy)-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (B)

To a mixture of DMSO (5 mL) and ethyleneglycol (6 mL), KO$^t$Bu (1.6 g, 14.23 mmol) was added portionwise over 10 min, and then heated to 90 °C. To the mixture, 7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (1.0 g) was added portionwise over 20 min, the temperature was increased to 105 °C and the mixture was stirred for 6 h. Water (30 mL) was added to the reaction solution and the pH of the solution was adjusted to pH=5. The resulting solution was left in the refrigerator overnight. The precipitate obtained was filtered, washed with cold water, and dried affording a 2:1 mixture of Intermediate 24A and Intermediate 24B (1.0 g).

Part of the crude product (700 mg) was dissolved in EtOH (15 mL) by heating to the reflux. The resulting solution was cooled to 30°C and a first precipitation occurred. The precipitate

was filtered, washed with cold EtOH and dried under reduced pressure. Intermediate 24A (204 mg) was obtained as a white solid;

$^1$H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ: 15.06 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.97 (t, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.82 (q, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.20 (m, 2H); $^{13}$C-NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ: 176.61, 165.67, 152.47, 147.54, 135.34, 129.48, 124.95, 120.02, 106.90, 106.66, 71.22, 59.15, 35.99, 7.46;

Intermediate 25

7-Chloro-6-[2-(2-cyano-ethoxy)-ethoxy]-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

To a suspension of Intermediate 24A (2 g) in acrylonitrile (40 mL) was added DBU (2.3 mL). The reaction mixture was stirred at 80°C for 24 h. The acrylonitrile was evaporated under reduced pressure. Isopropanol (30 mL) was added to the residue and the pH of the solution was adjusted to pH=5 by adding 2M HCl, during which the product precipitated. The precipitate was filtered, washed with water, and dried affording Intermediate 25 (1.7 g) as a white solid.

MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 377.0

$^1$H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ: 8.68 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.38 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.75 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.20 (m, 2H); $^{13}$C-NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ: 176.63, 165.65, 152.18, 147.61, 135.50, 129.44, 124.97, 120.04, 119.11, 106.96, 106.80, 69.02, 68.30, 65.49, 35.99, 18.06, 7.46;

Intermediate 26

6-[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethoxy]-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

A solution of Intermediate 25 (1.10 g) in a mixture of conc. $H_2SO_4$ (10 mL) and $H_2O$ (20 mL) was stirred at 75 °C for 24 h. The pH of the reaction mixture was adjusted to 10.2 with 40% NaOH, during which the product precipitated. The precipitate was filtered, washed with water, and dried affording Intermediate 26 (0.8 g) as a white solid.

MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 396.0

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ: 15.0 (s, 1H), 11.8 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.91-3.82 (m, 3H), 3.74 (dt, 2H), 2.49 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 1.19 (m, 2H);

**Intermediate 27**

**7-{2-[2-(2-carboxy-ethoxy)ethoxy]ethylamino}-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (A) and**

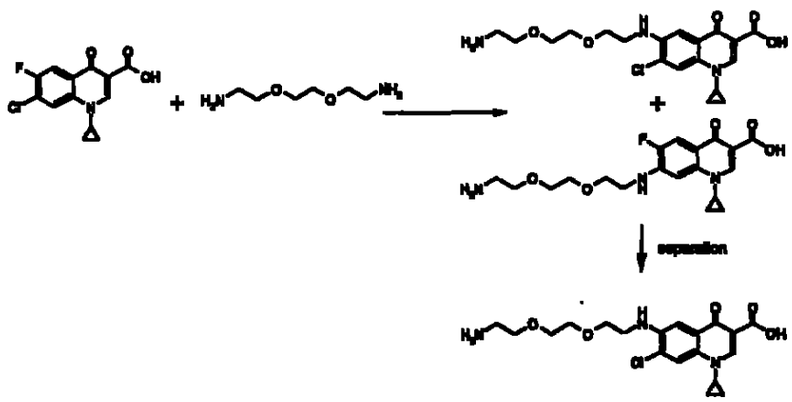
**6-{2-[2-(2-carboxy-ethoxy)ethoxy]ethylamino}-1-cyclopropyl-7-chloro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (B)**

Using the similar procedure to that described in Intermediate 7, starting from a mixture of Intermediate 6A and Intermediate 6B, Intermediate 27 was prepared as a mixture of Intermediate 27A and Intermediate 27B in a 1:1 ratio.

**Intermediate 28**

**6-{2-[2-(2-amino-ethoxy)-ethoxy]-ethylamino}-1-cyclopropyl-7-chloro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (A) and**

**7-{2-[2-(2-amino-ethoxy)-ethoxy]-ethylamino}-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (B)**




A mixture of 7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (5g, 0.018 mol), 2,2'-(ethylenedioxy)bis-(ethylamine) (26 mL, 0.18 mol, 10eq.) in 1-methyl-2-pyrrolidone was heated at 110 $^0$C for 24 hours. Reaction mixture was diluted with water (70 mL) pH was adjusted to 11 and extracted with $CH_2Cl_2$ (9x40 mL). Water layer was then acified to pH 6.8 with $H_2SO_4$, extracted with $CH_2Cl_2$ (50 mL) and evaporated. 2-Propanol was added (200 mL) and stirred at 82 $^0$C for 30 minutes. The reaction mixture was then filtered and 2-propanol was evaporated in vacuum yielding 8 g of oily product, according to

LC-MS 50% of chloro derivative (A) and 30% of fluoro derivative. Product was purified by column chromatography (eluent $CH_2Cl_2$-2-propanol = 1:1) yielding pure chloro derivative (A).

MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 409.9 (A)

MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 393.4 (B)

**Intermediate 29**

**3-(2-tert-butoxycarbonylethyl)-imidazolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester**



**a) 3-[2-(tert-butoxycarbonylmethyl-amino)-ethylamino]-propionic acid tert-butyl ester**

To the solution of (2-amino-ethylamino)-acetic acid tert-butyl ester (1,0 mL, 6.32 mmol) in i-PrOH (50 mL) was added acrylic acid tert-butyl ester (309.1 µL, 2.11 mmol). The suspension was heated for 48 hours at 60 °C. The solvent was evaporated and product was purificated by column chromatography (DCM-MeOH-$NH_3$ = 90:3:0.5) yielded the title product as colorless oil (0,45 mg).

MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 289.2

**b) 3-(2-tert-butoxycarbonylethyl)-imidazolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester**

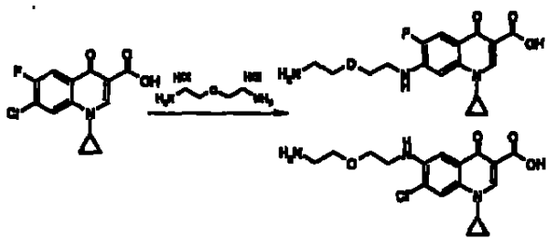
To the solution of Intermediate 29a (0.45 mg, 1.56 mmol) in chloroform (20 mL) were added HCOOH (0.218 mL, 5,78 mmol) and HCHO (0.24 mL, 8.69 mmol) and stirred at room temperature for 2 hours. To the reaction mixture was added water (pH 1.3) and layers were separated (pH 2.5). The organic layer was dried over $K_2CO_3$ and evaporated in vacuum yielding 034 g of oil colorless product.

MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 301.2

Intermediate 30

6-[2-(2-Amino-ethoxy)-ethylamino]-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (A) and

7-[2-(2-Amino-ethoxy)-ethylamino]-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (B)



To a solution of 7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (0.55g, 1.95 mmol) in 1-methyl-2-pyrrolidone (40 mL) bis-(2-aminoethyl)-ether dihydrochlorid (2.1g, 11.9 mmol, 6eq.) and DBU (3.49 mL, 23.4 mmol, 12 eq.) added and the reaction mixture was stirred at 110 $^0$C for 18 hours. The reaction mixture was then diluted with water (70 mL), pH was adjusted to 11 and extracted with $CH_2Cl_2$ (9x40 mL). Water layer was then acified with $H_2SO_4$ to pH 6.8, extracted with 50 mL of $CH_2Cl_2$ and then evaporated in vacuum. Crude product was diluted in 2-propanol (60 mL), stirred at 82 $^0$C for 20 minutes and filtrated. Precipitate was pure salt ($Na_2SO_4$). 2-Propanol was evaporated in vacuum and product was purified by column chromatography (fraction, eluent: $CH_2Cl_2$-MeOH-$NH_3$-$CH_3CN$=4:4:2:1) yielding 0.5g of title compounds as a mixture of chloro and fluoro derivatives in ratio 3:1

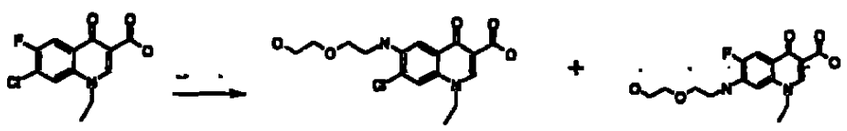
MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 365.8 (A) (75 %)

MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 349.4 (B) (25 %)

Intermediate 31

7-Chloro-1-ethyl-6-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethyl amino]-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (A) and

1-Ethyl-6-fluoro-7-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethylamino]-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (B)



Starting from 7-chloro-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (2.5 g, 9.27 mmol) using the procedure of Intermediate 6, the mixture of Intermediates A and B (1.0 g) was obtained

According to HPLC/MS product contains Intermediate A and Intermediate B in a ratio 1:1

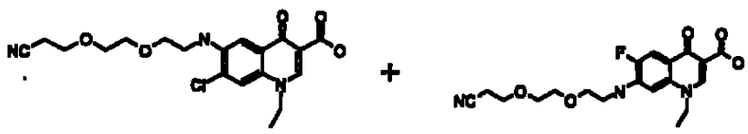
HPLC/MS (ES) m/z: $[MH]^+ = 355.81$ (Intermediate A)

$[MH]^+ = 339.38$ (Intermediate B).

Intermediate 32

7-Chloro-6-2-(2-(2-cyano-ethoxy)-ethoxy)ethylamino)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-3-carboxylic acid (A) and

6-Fluoro-7-2-(2-(2-cyano-ethoxy)-ethoxy)ethylamino)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-3-carboxylic acid (B)



Mixture of Intermediates 31A and 31 B (600 mg, 1,13 mmol) was dissolved in 10 %NaOH solution (5 mL) and cooled to 0°C and then acrylonitrile (370 µL, 5.65 mmol) was added portionwise and stirred at R.T. for 2h. To reaction mixture water (50 mL) was added and extracted with MIBK (3x50 mL). $H_2O$ layer was filtered with charcoal and pH was adjusted to pH 4. The obtained precipitate was filtered and dried affording 600 mg of product.

According to HPLC/MS product contains Intermediates (A):(B) in a ratio 1:1

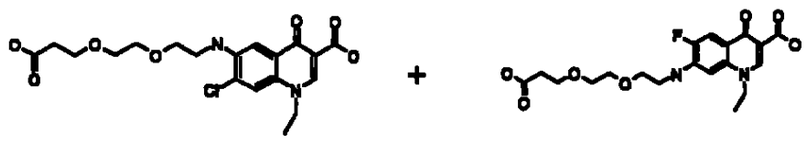
HPLC/MS (ES) m/z: $[MH]^+ = 408.78$ (Intermediate A)

$[MH]^+ = 391.39$ (Intermediate B).

Intermediate 33

7-Chloro-6-2-(2-(2-carboxy-ethoxy)-ethoxy)ethylamino)-1-ethyl-4-oxo-1,4- dihydro-quinolin-3-carboxylic acid(A) and

6-Fluoro-7-2-(2-(2-carboxy-ethoxy)-ethoxy)ethylamino)-1-ethyl-4-oxo-1,4- dihydro-quinolin-3-carboxylic acid(B)



Mixture of Intermediates 32A and 32 B (600 mg, 1.47 mmol) was dissolved in $H_2SO_4/H_2O$ =1/1.5 (15 mL) and stirred at 70°C for 24 h. Reaction mixture was poured on cold water, precipitate was filtered and dried affording 400 mg of product.

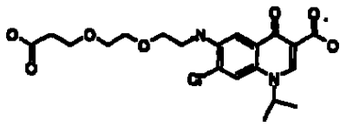
According to HPLC/MS product contains Intermediates (A):(B) in a ratio 1:1

HPLC/MS (ES) m/z: $[MH]^+$ = 427.85 (Intermediate A)

$[MH]^+$ = 411.36 (Intermediate B)

Intermediate 34

7-Chloro-6-2-(2-(2-carboxy-ethoxy)-ethoxy)ethylamino)-1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-3-carboxylic acid



a) 7-Chloro-6-{2-(2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy)ethylamino}-1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-3-carboxylic acid

To a mixture of 7-chloro-1-isopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (3 g, 10.57 mmol) in 1-methyl-2-pirolidone (30 mL) 2-(2-amino-ethoxy)-ethanol (5.3 mL, 52.85 mmol, 5 eq.) was added, the reaction mixture was stirred at 110 °C for 24 hours. Then was diluted with water (50 mL) and extracted with $CH_2Cl_2$ (3 x 150 mL). After separation water layer was acidified to pH 4 and left overnight at 4 °C. The obtained precipitate was filtered off and dried under reduced pressure for 1 h affording 974 mg of title product.

HPLC/MS (ES) m/z: $[MH]^+$ = 370.1

b) 7-Chloro-6-{2-(2-(2-cyanoethoxy)-ethoxy)ethylamino}-1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-3-carboxylic acid

To the solution of Intermediate 34a (1.82 g, 4.94 mmol) in MIBK (50 mL) 40% aqueos solution of NaOH (1.03 mL, 14.8 mmol) was added and then acrylonitrile (6.5 mL, 98.7 mmol) was added portionvise and sirred at 0-10°C for 2 h. Than DBU (2 mL) was added and stirred at R.T. for 1 h. The reaction mixture was then dilnted with cold MIBK (20 mL) and $H_2O$ (20 mL), extracted with $H_2O$ (2x15 mL). The combined water layers were filtrated with charcoal and pH was adjusted to pH 5. The precipitate was filtered and dried under reduced pressure yielding 1.2g of the title product.

HPLC/MS (ES) m/z: $[MH]^+$ = 422,78.

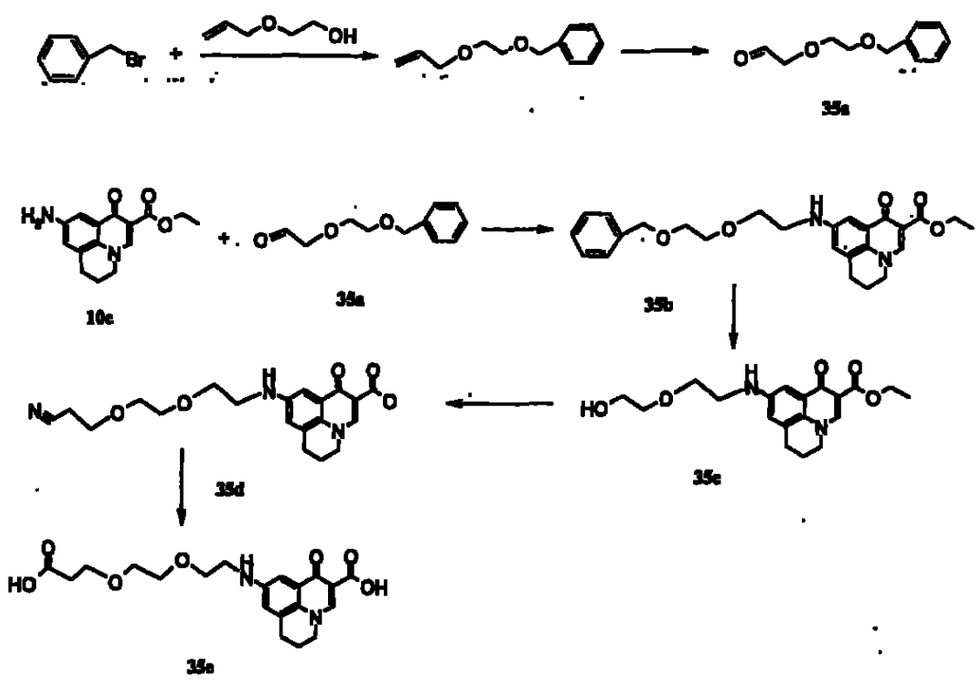
c) 7-Chloro-6-2-(2-(2-carboxy-ethoxy)-ethoxy)ethylamino)-1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-3-carboxylic acid

The Intermediate 34b (1,2 mg, 2.85 mmol) was dissolved in $H_2SO_4$:$H_2O$ =1:1.5 (50 mL) and stirred at 70°C for 48 h. Than reaction mixture was poured on cold water. The obtained precipitate was filtered off and dried under reduced pressure affording 1 g of the title compound.

HPLC/MS (ES) m/z: $[MH]^+$ = 441,85.

Intermediate 35

9-[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethylamino]-1-oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrido [3,2,1-ij] quinoline-2-carboxylic acid




a) (2-Benzyloxy-ethoxy)-acetaldehyde

THF (40 ml) was cooled to 0°C under $N_2$ atmosphere for 30 minutes and in this solution 2-allyloxyethanol (3.14 mL, 29.4 mmol) and NaH (1.1 g, 27.5 mmol) were added. The reaction mixture was heated to 35°C and after 45 minutes, this mixture was cooled to 0°C and benzyl bromide (5.24ml, 44.1 mmol) was added. Reaction mixture was stirred at RT overnight and then extracted with EtOAc/$H_2O$. The combined organic layers were dried over anhydrous $Na_2SO_4$ and evaporated under vacuum.

The crude product was purified via flash chromatography (hexane : acetone = 6 : 1) giving (2-allyloxy-ethoxymethyl)-benzene.

To the solution of (2-allyloxy-ethoxymethyl)-benzene (2 g, 10.4 mmol) in THF : $H_2O$ = 1 :1 (50ml), cooled to 0°C, $OsO_4$ (0.127g; 2.5% solution in THF) and $NaIO_4$ (12.83 g suspended in 50ml of $H_2O$) were added. The reaction mixture was stirred at RT for 3h, filtered and then extracted with EtOAc/$H_2O$. The combined organic layers were dried over anhydrous $Na_2SO_4$ and evaporated under vacuum giving 2.08 g of the title intermediate.

b) 9-[2-(2-Benzyloxy-ethoxy)-ethylamine]-1-oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij] quinoline-2-carboxylic acid ethyl ester

To the solution of Intermediate 10c (400mg, 1.47 mmol) in MeOH (150 mL), Intermediate 35a (285 mg, 1.47 mmol), $NaBH_3CN$ (273mg, 2.2mmol) and AcOH (300µl) were added. Reaction mixture was stirred at RT over night, filtered and evaporated in vacuum. Oil product was purified by column chromatography (eluent $CH_2Cl_2$ : MeOH: $NH_4OH$= 90 : 15: :1.5 yielding 850 mg of the title product.

MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 451.19.

**c) 9-[2-(2-Hydroxy-ethoxy)-ethylamino]-1-oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij] quinoline-2-carboxylic acid ethyl ester**

To the solution of Intermediate 35b (850mg, 1.89 mmol) in MeOH (30 mL) 10% Pd/C (425mg) and acetic acid (100 µL) were added. The mixture was stirred under pressure of 5 bar on R.T. for 48 hours. The rection mixture was filtered through celite and evaporated in vacuum yielding 685mg of crude product. After purification by spe-chromatography 306mg (assay 97.7%) of the title product was obtained.

$^1$H-NMR(500MHz, DMSO-d6) δ: 1.27 (t, 3H), 2.05 (k, 2H), 2.9 (t, 2H), 3.26 (q, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.58 (t, 2H), 4.2 (m,4H), 4.6 (t, 1H), 5.9 (t, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

$^{13}$C-NMR(300MHz, DMSO-d6) δ: 14.30, 20.96, 26.16, 42.65, 51.7, 59.17, 60.15, 68.60, 72.17, 102.39, 106.95, 118.47, 127.58, 128.94, 129.73, 145.05, 145.89, 165.02, 172.41.

**d) 9-{2-[2-(2-Cyano-ethoxy)-ethoxy]-ethylamino}-1-oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrido [3,2,1-ij] quinoline-2-carboxylic acid**

Using the similar procedure to that described in Intermediate 34b, starting from Intermediate 35c, 274mg (assay 91%) of Intermediate 35d was obtained.

$^1$H-NMR(500MHz, DMSO-d6) δ: 2.11 (k, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.9 (t, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.58 (m, 8H), 4.39 (t,2H), 6.34 (t, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 15.95 (s, 1H).

$^{13}$C-NMR(300MHz, DMSO-d6) δ: 17.99, 20.72, 26.17, 42.43, 52.64, 65.21, 68.66, 69.53, 65.56, 100.19, 105.43, 119.20, 120.44, 126.94, 128.48, 129.96, 143.83, 146.82, 166.86, 176.47.

**e) 9-[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethylamino]-1-oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrido [3,2,1-ij] quinoline-2-carboxylic acid**

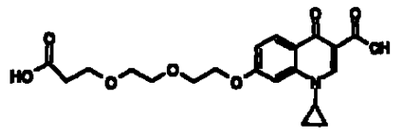
Using the similar procedure to that described in Intermediate 34c, starting from Intermediate 35d, Intermediate 35e (342mg) was obtained.

$^1$H-NMR(500MHz, DMSO-d6) δ: 2.09 (m, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 3.29 (q, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 4.40 (t, 2H), 6.35 (t, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 15.90 (s, 1H).

$^{13}$C-NMR(300MHz, DMSO-d6) δ: 20.70, 26.16, 34.61, 42.41, 52.62, 66.14, 68.56, 69.52, 69.54, 100.12, 105.40, 120.43, 126.90, 128.44, 129.94, 143.79, 146.79, 166.88, 172.55, 176.44.

Intermediate 36

7-{2-[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid



a) 7-Chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

7-Chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester (1.50 g) was suspended in THF (15 ml) at room temperature. NaOH (411 mg, 2 eq) solution in water (15 ml) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 24 hours. THF was evaporated and the solution was acidified to pH 5 using HCl. The obtained precipitate was filtrated off and dried under reduced pressure yielding 1.18 g of the titled Intermediate 36a.

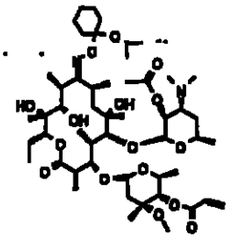
b) 7-{2-[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

Using the similar procedure to that described for Intermediate 13, starting from Intermediate 36a 180 mg of the title compound was obtained.

HPLC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 416.19

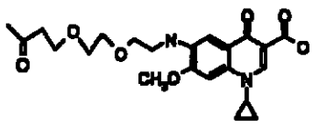
Intermediate 37

2'-*O*-Acetyl-4"-*O*-propanoyl-9-(1-isopropoxy-cyclohexyl)oximino-erythromycin A



Using the similar procedure to that described in Intermediate 19, starting from 2'-*O*-acetyl-9-(1-isopropoxy-cyclohexyl)oximino-erythromycin A (0.50 g) titled Intermediate 37 (0.48 g) was obtained.

**Intermediate 38**
**6-[2-[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethoxy]-ethylamino)-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid**



a) 7-Methoxy-1-cyclopropyl-6-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethylamino]-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

Sodium (2.5 g, 0.1086 mole) was added portion wise to methanol (60 mL) followed with addition of Intermediate 6B (7.00 g, 0.019 mole) at R.T.. Reaction mixture was heated in sealed tube for 100 hours at 130 °C. Mixture was evaporated in vacuum to dryness, solid residue was dissolved in water (50 mL) and acidified with acetic acid to pH about 5.5. After cooling in ice bath yellow crystals precipitated, The precipitate was filtrated, washed with water and dried in vacuum yielding 5.9 g of the titled compound.
HPLC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 362.

b) 7-Methoxy-6-[2-(2-cyanopropoxy-ethoxy)-ethylamino]-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

Using the similar procedure to that described in Intermediate 32, starting from Intermediate 38a afforded Intermediate 38b (3.18 g).
HPLC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 415.

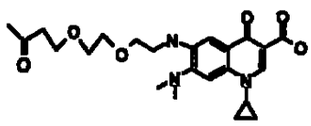
c) 7-Methoxy-6-[2-[2-(2-carboxy-ethoxy)-ethoxy]-ethylamino}-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

Using the similar procedure to that described in Intermediate 33, starting from Intermediate 38b afforded Intermediate 38c (2.34 g).

HPLC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 434.5.

Intermediate 39

6-[2-[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethoxy]-ethylamino}-1-cyclopropyl-7-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid



a) 1-Cyclopropyl-7-dimethylamino-6-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethylamino]-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

To a solution of Intermediate 6B (2.58 g) in n-butanol (40 mL) 40% water solution of dimethylamine (7 mL) was added and heated in sealed tube for 75 hours at 140 °C. After cooling the reaction mixture was evaporated at reduced pressure to dryness and ethanol (20 mL) was added. After keeping in refrigerator over night precipitate occured. The precipitate was filtered off and washed with ethanol yielding the title product (2.05 g)

HPLC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 375.

b) 1-Cyclopropyl-7-dimethylamino-6-[2-(2-cyanopropoxy-ethoxy)-ethylamino]-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

Using the similar procedure to that described in Intermediate 32, starting from Intermediate 39a afforded Intermediate 39b (1.75 g).

HPLC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 429.

c) 6-[2-[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethoxy]-ethylamino}-1-cyclopropyl-7-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

Using the similar procedure to that described in Intermediate 33, starting from Intermediate 39b afforded Intermediate 39c (1.33 g).

HPLC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 444.7.

**Intermediate 40**

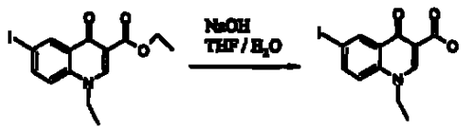
**(2-Prop-2-ynyloxy-ethoxymethyl)-benzene 2**



THF (120 ml) was cooled to 0°C under $N_2$ atmosphere and to this solution 2-benzyloxyethanol (25 mL, 0,154 mol) and NaH (60% min.oil, 7.4 g, 0.184 mol) were added. The reaction mixture was heated at 35 °C for 45 minutes, cooled to 0°C, and than 3-bromo-propyne (27,44 mL, 0.308 mol) was added. Reaction mixture was stirred at RT overnight and then partitioned between EtOAc/$H_2O$. The combined organic layer was dried over anh. $Na_2SO_4$, evaporated in vacuo to yield 24.8 g of the title product.
HPLC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$ = 190.48.

**Intermediate 41**

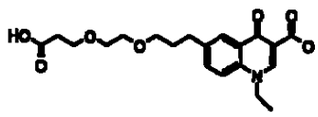
**1-Ethyl-6-iodo-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid**




Starting from 1,4-Dihydro-1-ethyl-6-iodo-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester (7,5 g, 0.02 mol) using the procedure of Intermediate 36a the title compound was obtained (7.3 g).
LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$ = 344,2

**Intermediate 42**

**6-[3-[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethoxy]-propyl]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid**



a) 6-[3-(2-Benzyloxy-ethoxy)-prop-1-ynyl]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

To solution of Intermediate 41 (10,6 g, 0.03 mol) in MeCN:$H_2O$=1:1 (250 mL), CuI (0.571 g, 0.003 mol) was added and stirred for 20 minutes at 50 °C. Then solution of $Pd(OPh_3)_2Cl_2$ (1.05 g, 0.0014 mol ) and Intermediate 40 (10.26 g, 0.0015 mol ) in MeCN:$H_2O$=1:1 (40 mL) were added to the reaction mixture and stirred at 50 °C overnight. Organic solvents were evaporated and water (500 mL) was added to the residue, pH was adjusted to 12 and water layer was extracted with diizopropyl-ether (3x150 mL). Charcoal was added to water layer, then stirred for 15 minutes and filtrated over Celite. After pH was adjusted to 6 product precipitated. The precipitate was filtrated off yielding 10,1 g of the title product.

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 406.3

$^1$H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,78 (s, 1H); 8,57 (d, 1H); 7,83 (dd, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,38-7,27 (m, 5H); 4,60 (s, 2H); 4,48 (s,2H); 4,39 (q, 2H); 3,82-3.80 (m, 2H); 3,72-3,69 (m, 2H); 1,59 (t, 3H)

$^{13}$C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 177,79; 166,76; 148,14; 138,51; 138; 136,67; 130,67; 128,39; 126,49; 121,046; 116,53; 109,36; 87,87; 84,27; 73,36; 69,49; 69,49; 59,12; 49,8; 14,66

b) 1-Ethyl-6-[3-(2-hydroxy-ethoxy)-propyl]-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

Hydrogenation of Intermediate 42 a (10 g, 0.025 mol) in MeOH (120 mL) with addition of 10 % Pd/C (3 g) at 5 bar for 48 hours yilded the titled product (6,45 g).

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 320.29

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO) δ: 9,02 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,98 (d, 1H); 7,84 (d, 1H); 4,62 (q, 2H); 3,51 (t, 2H); 3,43-3,39 (m,4H); 2,86 (t, 2H); 1,95-1,85 (m, 2H); 1,43 (t, 3H)

$^{13}$C-NMR (75 MHz, DMSO) δ: 177,62; 166,34; 148,69; 140,52; 137,54; 135,14; 125,65; 124,73; 118,24; 108; 72,18; 69,38; 60,37; 49,10; 31,21; 30,85; 14,76

c) 6-[3-[2-(2-Cyano-ethoxy)-ethoxy]-propyl]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

Using the similar procedure to that described in Intermediate 32, starting from Intermediate 42b (6.4 g, 0.02 mol) Intermediate 42c (7.2 g) was obtained.

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 373.2

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ: 8,57 (s, 1H); 8,09 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,59 (dd, 1H); 4,34 (q, 2H); 3,62 (t, 2H); 3,57-3,59 (m, 2H); 3,49-3,51 (m, 2H); 3,42 (t, 2H); 2,76 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 1,34 (t, 3H).

$^{13}$C-NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ: 175,38; 167,18; 146,69; 137,15; 136,97; 132,59; 128,09; 125,08; 119,24; 116,53; 110; 69,55; 69,32; 69,29; 65,19; 47,32; 31,01; 30,75; 14,42

d) 6-{3-[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethoxy]-propyl}-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

Using the similar procedure to that described in Intermediate 33, starting from Intermediate 42c (7.2 g, 0.019 mol) Intermediate 42d (4.2 g) was obtained.

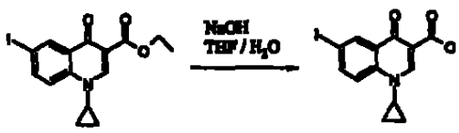
LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 392.2

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ: 9,02 (s, 1H); 8,18 (d, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,85 (dd, 1H); 4,60 (q, 2H); 3,47-3,53 (ov, 4H); 3,62 (m, 2H); 3,41 (t, 2H); 2,85 (t, 2H); 2,45 (t, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,43 (t, 3H).

$^{13}$C-NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ: 177,41; 172,51; 166,09; 148,43; 140,26; 137,32; 134,94; 125,40; 124,51; 117,99; 107,42; 69,54; 69,34; 69,15; 66,15; 48,87; 34,66; 30,96; 30,52; 14,52.

Intermediate 43

1-Cyclopropyl-6-iodo-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

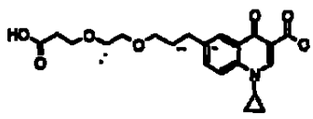



Using the similar procedure to that described in Intermediate 41, starting from 1-cyclopropyl-6-iodo-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester (2.6 g, 6.8 mmol) Intermediate 43 (2.3 g) was obtained.

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 355.93.

Intermediate 44

6-{3-[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethoxy]-propyl}-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid



a) 6-[3-(2-Benzyloxy-ethoxy)-prop-1-ynyl]-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

Using the similar procedure to that described in Intermediate 42a, using Intermediate 43 (2.3 g, 6.5 mmol) and Intermediate 40 (2.47 g, 13 mmol) Intermediate 44a (2.1 g) was obtained.

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 418.2

b) 1-Cyclopropyl-6-[3-(2-hydroxy-ethoxy)-propyl]-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

Using the similar procedure to that described in Intermediate 42b, starting from Intermediate 44a (2.1 g, 5 mmol) Intermediate 44b (1.5 g) was obtained.

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 332.08

c) 6-{3-[2-(2-Cyano-ethoxy)-ethoxy]-propyl}-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

Using the similar procedure to that described in Intermediate 32, starting from Intermediate 44b (1.34 g, 4 mmol) Intermediate 44c (1.83 g) was obtained.

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 385.03

d) 6-{3-[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethoxy]-propyl}-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

Using the similar procedure to that described in Intermediate 33, starting from Intermediate 44c (1.33 g, 3.5 mmol) Intermediate 44d (0.64 g) was obtained.

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 404.11

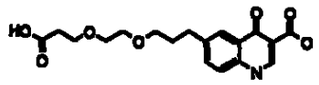
Intermediate 45

6-Iodo-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid



Using the similar procedure to that described in Intermediate 41, starting from 6-iodo-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester (317 mg, 0.85 mmol) Intermediate 45 (224 mg) was obtained.
LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 315.97.

Intermediate 46
6-[3-[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethoxy]-propyl]-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid



a) 6-[3-(2-Benzyloxy-ethoxy)-prop-1-ynyl]-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid
Using the similar procedure to that described in Intermediate 42a, using Intermediate 45 (6 g, 0.02 mol) and Intermediate 40 (7.6 g, 0.04 mol) Intermediate 46a (2.2 g) was obtained.
LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 378.12.

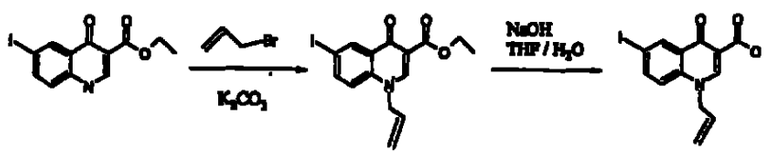
b) 6-[3-(2-Hydroxy-ethoxy)-propyl]-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid
Using the similar procedure to that described in Intermediate 42b, starting from Intermediate 46a (2 g, 5 mmol) Intermediate 46b (1 g) was obtained.
LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 292.01.

c) 6-[3-[2-(2-Cyano-ethoxy)-ethoxy]-propyl]-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid
Using the similar procedure to that described in Intermediate 32, starting from Intermediate 46b (0.933 g, 3.2 mmol) Intermediate 46c (970 mg) was obtained.
LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 345.09.

d) 6-[3-[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethoxy]-propyl]-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid
Using the similar procedure to that described in Intermediate 33, starting from Intermediate 46c (970 mg, 2.8 mmol) Intermediate 46d (0.95 g) was obtained.
LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 364.09.

**Intermediate 47**

**1-Allyl-6-iodo-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid**




a) 1-Allyl-6-iodo-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester

In the solution of 6-iodo-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester (4 g, 0.0117 mol) and $K_2CO_3$ (3.22 g, 0.023 mol) in DMF (40 mL), allyl-bromide (1,48 mL, 0.0176 mol) was added and stirred at 65°C for 1 hour. Reaction mixture was diluted with water (50 mL) and the Intermediate 47a was precipitated yielding 3,3g the title product.

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 383.98

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ: 8,71 (s, 1H); 8,49 (d, 1H); 8,04 (dd, 1H); 7,53 (d, 1H); 6,00-6,07 (m, 1H); 5,11 (dd, 1H); 5,24 (dd, 1H); 5,03 (d, 2H); 4,23 (q, 2H); 1,29 (t, 3H)

$^{13}$C-NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ: 171,60; 164,42; 149,94; 140,71; 138,68; 134,87; 132,65; 129,93; 120,30; 118,06; 110,82; 90,36; 60,02; 54,69; 14,44.

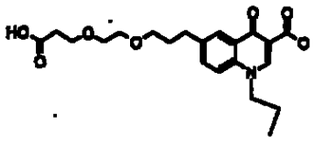
b) 1-Allyl-6-iodo-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

Using the similar procedure to that described in Intermediate 36a, starting from Intermediate 47a (3.3 g, 8.6 mmol) Intermediate 47b (2.7 g) was obtained.

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 355.92.

**Intermediate 48**

**6-[3-[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethoxy]-propyl]-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid**



a) 1-Allyl-6-[3-(2-benzyloxy-ethoxy)-prop-1-ynyl]-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

Using the similar procedure to that described in Intermediate 42a, using Intermediate 47b (2.7 g, 76 mmol) and Intermediate 40 (2.9 g, 15.2 mmol) Intermediate 48a (2.7 g) was obtained.

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 418.12.

b) 6-[3-(2-Hydroxy-ethoxy)-propyl]-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

Using the similar procedure to that described in Intermediate 42b, starting from Intermediate 48a (1.1 g, 2.6 mmol) Intermediate 48b (740 mg) was obtained.

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 334.10.

c) 6-{3-[2-(2-Cyano-ethoxy)-ethoxy]-propyl}-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

Using the similar procedure to that described in Intermediate 32, starting from Intermediate 48b (740 mg, 2.2 mmol) Intermediate 48c (900 mg) was obtained.

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 387.16.

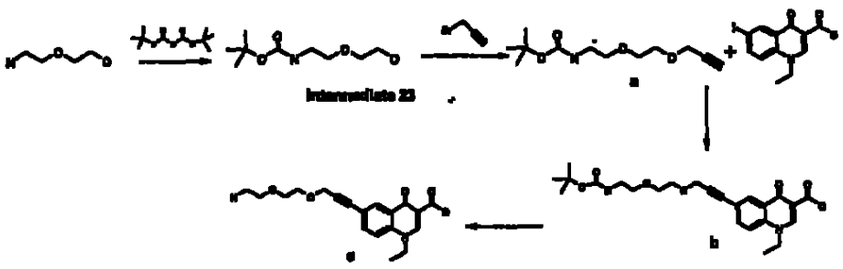
d) 6-{3-[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethoxy]-propyl}-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

Using the similar procedure to that described in Intermediate 33, starting from Intermediate 48c (900 mg, 2.3 mmmol) Intermediate 48d (950 mg) was obtained.

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 406.16.

Intermediate 49

6-[3-[2-(2-amino-ethoxy)-ethoxy]-prop-1-ynyl]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid



a) [2-(2-prop-2-ynyloxy-ethoxy)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester

Using the similar procedure to that described in Intermediate 9b, starting from Intermediate 23 (2.87 g, 14 mmol) Intermediate 49a (3 g) was obtained.

b) 6-{3-[2-(2-Tert-butoxycarbonylamino-ethoxy)-ethoxy]-prop-1-ynyl}-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

Using the similar procedure to that described in Intermediate 9c, starting from 1-ethyl-6-iodo-4-oxo-1,4-dihyro-quinoline-3-carboxylic acid (2 g, 5.8 mmol) and Intermediate 49a (1.7 g, 6.9 mmol) Intermediate 49b (3.9 g) was obtained.

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$ = 458.5.

c) 6-{3-[2-(2Amino-ethoxy)-ethoxy]-prop-1-ynyl}-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

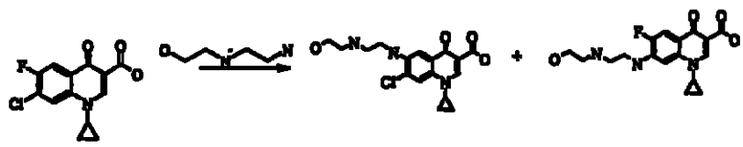
Using the similar procedure to that described in Intermediate 9d, starting from Intermediate 49b (3.9 g, 8.5 mmol) crude Intermediate 49c was obtained. After purification by column chromatography (eluent: DCM : MeOH : $NH_3$ = 90:15:1.5) the title product was obtained (0.9 g)

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$ = 359.

Intermediate 50

1-Cyclopropyl-7-chloro-6-[2-(2-hydroxy-ethylamino)-ethylamino]-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (A) and

1-Cyclopropyl-6-fluoro-7-[2-(2-hydroxy-ethylamino)-ethylamino]-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (B)

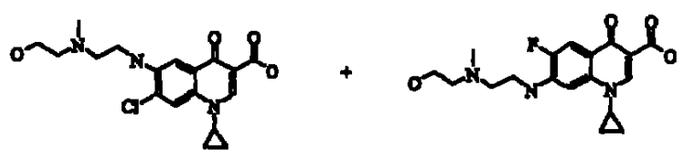


Using a similar procedure as described in Intermediates 6A and 6B starting from 7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (8.65 g, 30.8 mmol) and

2-(2-aminoethylamino)ethanol (5 eqv.) mixture of (8.5 g) chloro and fluoro derivative was obtained.

Intermediate 51

7-Chloro-1-cyclopropyl-6-{2-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amino]-ethylamino}-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (A) and
6-Fluoro-1-cyclopropyl-7-{2-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amino]-ethylamino}-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (B)

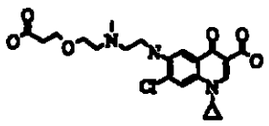


To the mixture of Intermediates 50A and B (2,23 g) in $CHCl_3$ (40 mL) formaldehyde (2eq, 355µL) and formic acid (3,7 eq, 892 µL) were added and heated in a screw cap vial at 60°C for 4 hours. The solvent was evaporated, to the residue water (30 mL) and ethyl acetate (30 mL) were added, pH adjusted to 9 and water layer washed with ethyl acetate. Then pH of water layer was adjusted to pH 6 - 7 with 1N HCl yielding Intermediate 51A (389 mg) as a yellow precipitate. *LC-MS* [$ES^+$] *m/z*: 380.
$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ: 8,6; 8,3; 7.4; 6,3; 5,2;3,8; 3,7; 3,6; 3,3; 3,1; 2,7; 1,3;1,2.
$^{13}$C-NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ: 176,7; 166,3; 146,1; 142,6; 132,7; 126,9; 125,6; 119,4; 106,5; 103,2;57,8;53,9;40,8;36,0.

Intermediate 51B was isolated from a mother liquor as a yellow solid (1.657 g).

Intermediate 52

6-(2-{[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethyl]-methyl-amino}-ethylamino)-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid



a) 7-Chloro-6-(2-{[2-(2-cyano-ethoxy)-ethyl]-methyl-amino}-ethylamino)-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

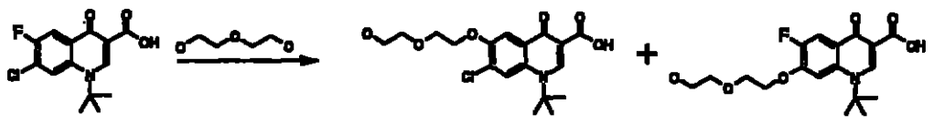
Using the similar procedure to that described in Intermediate 32, starting from Intermediate 51a (2.68 g, 7 mmol) Intermediate 52a (1.76 mg) was obtained.
LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 433.

b) 6-(2-{[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethyl]-methyl-amino}-ethylamino)-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

Using the similar procedure to that described in Intermediate 33, starting from Intermediate 52a (1.7 g, 4 mmmol) the title compound (730 mg) was obtained.
LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 452.
$^1$H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ: 8,6; 8,3; 7,5; 6,2; 3,8; 3,7; 3,6; 2,9; 2,8; 1,3; 1,2.

Intermediate 53

1-tert-Butyl-7-chloro-6-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid



To a solution of diethylene glycol (19 ml, 0,2 mol, 20 eq.) and DMSO (15 ml) slowly KO-t-Bu (4,5g, 0,4 mol, 4 eq.) was added. The reaction mixture was warmed up to 90 °C and 1-tert.-butyl-7-chloro-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (3g, 0,01 mol) was added slowly. The mixture was then stirred at 105 °C for 6 hours and then left over night at R.T. Than water (70 ml) was added, pH was adjusted to 3,5 and placed into refrigerator, the product precipitated. The precipitate was filtered off yielding 1,1 g of the title product.
LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 383,8.

Intermediate 54

6-[2-[2-(2-carboxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy]-7-chloro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid



a) 1-tert-Butyl-7-chloro-6-{2-[2-(2-cyano-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

Using the similar procedure to that described in Intermediate 32, starting from Intermediate 53 (1 g, 2.6 mmol) Intermediate 54a (780 mg) was obtained.

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 436.9.



b) 6-{2-[2-(2-carboxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-7-chloro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

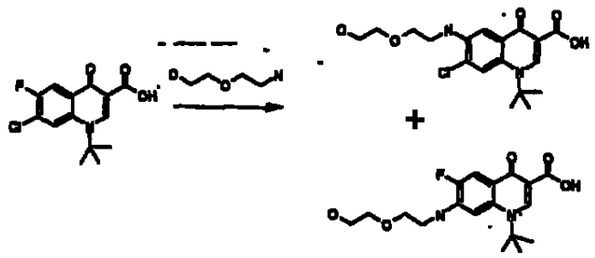
Using the similar procedure to that described in Intermediate 33, starting from Intermediate 54a (700 mg, 1.5 mmmol) the title compound (430 mg) was obtained.

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 399.8.

Intermediate 55

1-Tert-butyl-7-chloro-6-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethylamino]-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (A) and

1-Tert-butyl-6-fluoro-7-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethylamino]-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (B)



To a mixture of 1-tert.-butyl-7-chloro-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (3g, 10 mmol) in 1-methyl-2-pyrrolidone (20 ml) 2-(2-amino-ethoxy)-ethanol (5 ml, 50 mmol, 5 eq) was added and the reaction mixture was stirred at 110 °C for 24 hours. The reaction mixture was diluted with $H_2O$ (20 ml) and $CH_2Cl_2$ (50 ml) and pH was adjusted to 13. The aqueus layer was extracted with $CH_2Cl_2$ (2 x 30 ml) and pH was adjusted to 3.5. After 5 minutes in the refrigerator precipitation occurred. The precipitate was filtered off yielding 1.83 g of the title compounds (according to LC-MS a mixture of Intermediate 55A and Intermediate 55B in a ratio 2:1). The filtrate was left at $5^0$ C for 1 hour giving additional amount (0.75 g ) of the Intermediate 55A and Intermediate 55B in a ratio 1:1.

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 382.8 (Intermediate 55A)

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 366.4 (Intermediate 55B)

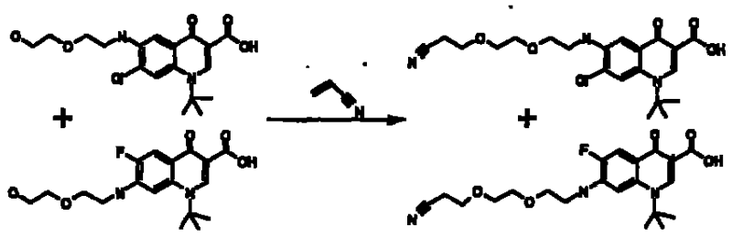
**Intermediate 56**

**6-{2-[2-(2-carboxy-ethoxy)-ethoxy]-ethylamino}-7-chloro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (C) and**

**7-{2-[2-(2-carboxy-ethoxy)-ethoxy]-ethylamino}-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (D)**

a) **1-Tert-butyl-7-chloro-6-{2-[2-(2-cyano-ethoxy)-ethoxy]-ethylamino}-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (A) and**

**1-Tert-butyl -7-{2-[2-(2-cyano-ethoxy)-ethoxy]-ethylamino}-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (B)**



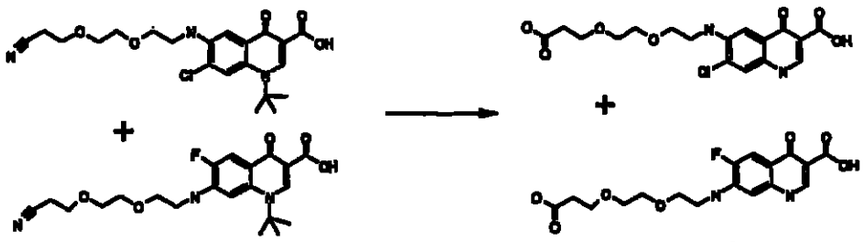
Using the similar procedure to that described in Intermediate 32, starting from a mixture of Intermediate 55A and Intermediate 55B (1.5 g, 3.9 mmol) a mixture of Intermediate 56A and Intermediate 56B (1.3 g) was obtained in a ratio 2:1.

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 435.9 (Intermediate 56A)

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 419.5 (Intermediate 56B)

b) 6-{2-[2-(2-carboxy-ethoxy)-ethoxy]-ethylamino}-7-chloro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (C) and

7-{2-[2-(2-carboxy-ethoxy)-ethoxy]-ethylamino}-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid (D)



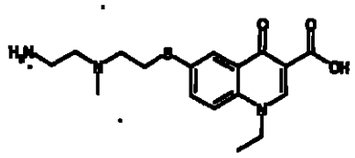
Using the similar procedure to that described in Intermediate 33, starting from a mixture of Intermediate 56A and Intermediate 56B (1.3 g, 2.98 mmol) a mixture of Intermediate 56C and Intermediate 56D (850 mg) was obtained in a ratio 3:1.

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 398.8 (Intermediate 56C)

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 382.3 (Intermediate 56D)

Intermediate 57

6-({2-[(2-aminoethyl)(methyl)amino]ethyl}thio)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid bis-trifluoroacetate.



a) 6-Bromo-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic acid ethyl ester.

A mixture of potassium carbonate (10.4 g, 74.7 mmol) and 6-bromoquinolone-3-carboxylic acid (10.0 g, 37.3 mmol) in dimethylformamide (100 mL) was heated to 40°C under argon for 10 minutes, iodoethane (12 mL, 150 mmol) was then added. After 14 h the mixture was cooled and the DMF evaporated. The residue was treated with water (40 mL), cooled to 5°C and filtered under vacuum. The resultant cream-coloured solid was dried under vacuum to yield the title compound (11.2 g).

1H-NMR (D6-DMSO) δ: 1.41(3H, t, J = 7.12 Hz); 1.54(3H, J = 7.24 Hz); 4.24(2H, q, J = 7.24 Hz); 4.40(2H, q, J = 7.12 Hz); 7.34(1H, d, J = 9 Hz); 7.76(1H, d x d, J = 2.4 & 9 Hz); 8.65(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.49(1H, s).

**b) 6-[[2-({[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}amino)ethyl]thio}-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid ethyl ester.**

A mixture of 1,1-dimethylethyl (2-oxoethyl)carbamate (5.0 g, 30 mmol), potassium carbonate (4.0 g, 30 mmol) and Intermediate 57a (5.0 g, 1.5 mmol) in DMSO (50 mL) was heated at 90°C. After 16 h the reaction was cooled and poured into water (200 mL), the organic material extracted into dichloromethane (2 x 50 mL). The combined organic layers were dried and evaporated to yield a brown solid. Chromatography over silica gel eluting with dichloromethane containing an increasing concentration of methanol/ammonium hydroxide gave the title compound as a white solid.

ESMS m/z $[MH]^+$= 421.2.

**c) 6-[(2-aminoethyl)thio]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid ethyl ester trifluoroacetate.**

A solution of Intermediate 57b (1.04 g, 2.47 mmol) in trifluoroacetic acid (25 mL) was stirred at room temperature. After 15 minutes the excess trifluoroacetic acid ws evaporated to yield the title compound as a light brown solid (1.32 g).

ESMS m/z $[MH]^+$= 321.2.

**d) 6-[(2-{[2-({[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}amino)ethyl]amino}ethyl)thio]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid ethyl ester.**

A mixture of Intermediate 57c (1.00, 2.47 mmol), 1,1-dimethylethyl (2-oxoethyl)carbamate (0.47 g, 2.96 mmol) and sodium acetate (0.51 g, 6.8 mmol) in 1% acetic acid in methanol (20 mL) was allowed to stir for 10 mins at room temperature before sodium cyanoborohydride

(0.31 g, 4.94 mmol) was added. After 20 h an additional batch (0.18 g, 1.13 mmol) of the aldehyde was added. After 3 days the reaction evaporated and the residue chromatographed over silica gel eluting with 0 - 10% [9:1 methanol/20 M ammonia] in dichloromethane to give the desired compound contaminated with the bis-alkylated product (0.80 g). Reverse phase chromatography over C18 silica eluting with 0.5% aqueous formic acid/0.5% formic acid acetonitrile gave title compound (0.42 g).
ESMS m/z $[MH]^+$= 464.1.

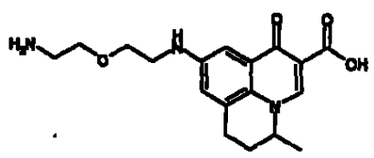
e) 6-({2-[[2-({[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}amino)ethyl](methyl)amino] ethyl}thio)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid ethyl ester.
To a mixture of Intermediate 57d (0.356 g, 0.617 mmol) and potassium carbonate (0.13 g, 0.93 mmol) in dry DMF (8 mL) was added iodomethane (0.043 mL, 0.69 mmol). After stirring at room temperature for 48 h the solvent was evaporated and the residue chromatographed over silca gel eluting with 0 - 10% [9:1 methanol/20 M ammonia] in dichloromethane to give the title compound (0.147 g).
ESMS m/z $[MH]^+$= 478.2.

f) 6-({2-[[2-({[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}amino)ethyl](methyl)amino] ethyl}thio)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid.
Intermediate 57e (0.132 g, 0.27 mmol) in dioxan (5 mL), water (1 mL) and 2M sodium hydroxide (1.3 mL) were stirred at room temperature. After 20 h soli d carbon dioxide was added, pH 9, and the solvent evaporated to yield the title compound a white solid (0.104 g).
ESMS m/z $[MH]^+$= 450.2.

g) 6-({2-[(2-aminoethyl)(methyl)amino]ethyl}thio)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid bis-trifluoroacetate.
A solution of Intermediate 57f (0.104 g, 0.23 mmol) in trifluoroacetic acid (5 mL) was stirred at room temperature. After 15 mins the excess trifluoroacetic acid wa evaporated and the resultant crude product subjected to reverse phase chromatography over C18 silica eluting with 1% aqueous trifluoroacetic acid/acetonitrile yield the title compound as a colourless gum (0.134 g)
ESMS m/z $[MH]^+$= 350.

Intermediate 58

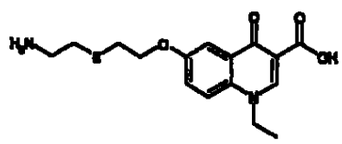
9-({2-[(2-aminoethyl)oxy]ethyl}amino)-5-methyl-1-oxo-6,7-dihydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline-2-carboxylic acid



A mixture of 9-fluoro-5-(*RS*)-methyl-1-oxo-6,7-dihydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline-2-carboxylic acid (0.13 g, 0.5 mmol) {2-[(2-aminoethyl)oxy]ethyl}amine (0.25 mL, 2.4 mmol) in *N*-methyl pyrrolidinone (0.25 mL) was subjected to microwave irradiation resulting in an internal temperature of 200°C. After 0.5 h the mixture was cooled and purified by mass directed autoprep eluting with formic acid/water/acetonitrile to yield the title compound as a yellow oil (0.146 g).
ESMS m/z $[MH]^+$ = 346.4.

Intermediate 59

6-({2-[(2-aminoethyl)thio]ethyl}oxy)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid



a) 1-ethyl-6-[(2-hydroxyethyl)oxy]-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid ethyl ester.

A mixture of ethyl 1-ethyl-6-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylate (0.261 g, 1.0 mmol), potassium carbonate (0.345 g, 2.5 mmol) and iodoethanol (0.078 mL, 1.0 mmol) in DMF (3 mL) was heated at 80°C after which time a further portion of potassium carbonate (0.345 g) and iodoethanol (0.078 mL) was added. Heating was continued for 16 h. The mixture was cooled, concentrated and the residue chromatographed over silica gel eluting with with 0 - 20% methanol in ethyl acetate to give the title compound (0.144 g).
ESMS m/z $[MH]^+$ = 262.2.

b) 1-ethyl-6-({2-[(methylsulfonyl)oxy]ethyl}oxy)-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid ethyl ester.

A suspension of Intermediate 59a (0.117 g, 0.38 mmol) in a mixture of dichloromethane (5 mL) and triethylamine (0.212 mL) was treated with methanesulfonyl chloride (0.065 mL, 0.845 mmol). After 1 h the mixture was concentrated to yield the crude methanesulfonate ester which was used without further purification.

ESMS m/z $[MH]^+$ = 384.3.

c) 6-[(2-{[2-({[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}amino)ethyl]thio}ethyl)oxy]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid ethyl ester.

Intermediate 59b (0.147 g, 0.38 mmol) was suspended in DMF (5mL) and treated with sodium iodide (0.058 g, 0.384 mmol), 1,1-dimethylethyl (2-mercaptoethyl)carbamate (0.047 mL, 0.576 mmol) and potassium carbonate (0.0.265 g, 1.42 mmol). After 4.5 h at room temperature a further portion of 1,1-dimethylethyl (2-mercaptoethyl)carbamate (0.097 mL, 1.18 mmol), potassium carbonate (0.08 g, 0.57 mmol) and DMSO (5mL) was added. After stirring overnight the mixture diluted with dichloromethane and filtered. The fitlrate was evaporated and subjected to freeze- drying to remove the DMSO. The residue was purified by mass-directed autoprep eluting with formic acid/water/acetonitrile to yield the title compound ( 0.113 g).

ESMS m/z $[MH]^+$ = 465.3.

d) 6-[(2-{[2-({[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}amino)ethyl]thio}ethyl)oxy]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid.

To a solution of Intermediate 59c (0.113 g, 0.24 mmol) in THF ( 3 mL) was added 2M sodium hydroxide ( 0.134 mL, 0.26 mmol). After stirring at 50°C for 18 h the mixture was cooled and treated with solid carbon dioxide. Evaporation yielded the title compound (0.130 g).

ESMS *m/z* $[M+H]^+$ = 437.3.

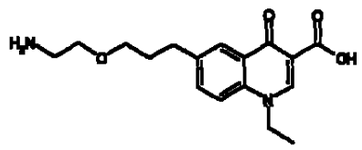
e) 6-({2-[(2-aminoethyl)thio]ethyl}oxy)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid trifluoroacetate.

To a solution of Intermediate 59d (0.130 g, 0.24 mmol) in dichloromethane (5 mL) was added trifluoroacetic acid (2 mL). After stirring for 0.5 h the mixture was concentrated to yield the title compound (0.11 g).

ESMS *m/z* $[M+H]^+ = 337.3$.

Intermediate 60

6-[3-[(2-aminoethyl)oxy]propyl]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid



a) 6-(3-{[2-({[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}amino)ethyl]oxy}-1-propyn-1-yl)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid ethyl ester.

A solution of 1-ethyl-6-iodo-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid ethyl ester (4.95 g, 15.6 mmol) and copper iodide (0.03 g) in dry acetonitrile (120 mL) and triethylamine ( 76 mL) was deoxgenated by purging with argon for 20 mins. The resultant mixture was treated with bis-tri-phenylphosphino palladium dichloride (0.13 g) and 1,1-dimethylethyl [2-(propyloxy)ethyl]carbamate (4.05 g, 20.3 mmol). After 3 h the mixture was concentrated and the residue chromatographed over silica gel eluting with with 0 - 4% [9:1 methanol/20 M ammonia] in dichloromethane to give the title compound ( 6.71 g).

ESMS *m/z* $[M+H]^+ = 443.2$.

b) 6-(3-{[2-({[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}amino)ethyl]oxy}propyl)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid ethyl ester.

A mixture of Intermediate 60a (6.76 g, 15.1 mmol) and 10% palladium charcoal (0.7 g) suspended in ethanol (250 mL) was hydrogenated at atmospheric pressure and room temperature. After 4 h the reaction was filtered and the solvent evaporated to give the title compound as a yellow foam (5.95 g).

ESMS *m/z* $[M+H]^+ = 447.2$.

c) 6-(3-{[2-({[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}amino)ethyl]oxy}propyl)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid.

A solution of Intermediate 60b (1.07 g, 2.40 mmol) in dioxan (35 mL) and ethanol (10 mL) was treated with 1M sodium hydroxide (27 mL). After 4 h solid carbon dioxide was added the mixture was concentrated to yield the title compound as a white solid (1.0 g).

ESMS *m/z* $[M+H]^+$ = 419.2.

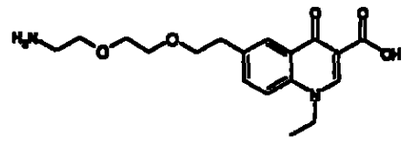
d) 6-{3-[(2-aminoethyl)oxy]propyl}-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid trifluoroacetic acid.

A mixture of Intermediate 60c and trifluoroacetic acid was stirred at room temperature. After 0.5 h the solvent was evaporated and the residue subjected to reverse phase chromatography over C18 silica eluting with 1% trifluoroacetic acid/water/acetonitrile. The resultant oil was dissolved in methanol and precipitated with diethyl ether to yield the title compound as a white solid (0.43 g).

ESMS *m/z* $[M+H]^+$ = 319.2.

Intermediate 61:

6-[2-({2-[(2-Aminoethyl)oxy]ethyl}oxy)ethyl]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid hydrochloride



a) 1-Ethyl-6-[2-({2-[(2-hydroxyethyl)oxy]ethyl}oxy)ethyl]-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid ethyl ester

To a stirred mixture of 1,4-dihydro-6-iodo-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester (8.55 g, 23.0 mmol), triethylamine (4.82 mL, 34.6 mmol), and 2-{[2-(ethenyloxy)ethyl]oxy}ethanol (6.29 mL, 46.1 mmol) in toluene (25 mL) was added 10% palladium on charcoal (0.245 g) and the mixture heated to 100°C. After 3 h the solvent was removed *in vacuo* to give a residue which was taken up in ethyl acetate and filtered through celite. The filtrate was washed with an aqueous solution of sodium dihydrogen phosphate, dried ($Na_2SO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo* to give a mixture containing 1-ethyl-6-[2-({2-[(2-hydroxyethyl)oxy]ethyl}oxy)ethenyl]-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid ethyl ester as a brown oil (12.13 g), ESMS *m/z* 376.3 $[M+H]^+$ which was used without further purification. A solution of this material in ethyl acetate (50 mL), and dichloromethane (100 mL) was hydrogenated over 10% palladium on charcoal (2 g) at atmospheric pressure, with additional 10% palladium on charcoal (5 g) added during the course of the reaction. After 72

h the catalyst was removed by filtration, and the filtrate concentrated *in vacuo* to give a residue which was purified by flash chromatography (silica gel, 0-7% methanolic ammonia [2M] in dichloromethane) to give a mixture (4.21 g) which was taken up dichloromethane (140 mL) and hydrogenated over 10% palladium on charcoal (2 g) at atmospheric pressure for 14 h. Further 10% palladium on charcoal (2.6 g) was then added and the mixture hydrogenated at 45 p.s.i. for 29 h. The mixture was then filtered and concentrated *in vacuo* to give a residue which was purified by flash chromatography (silica gel, 0-6% methanolic ammonia [2M] in dichloromethane) to give a mixture which was taken up in ethyl acetate, washed with an aqueous solution of sodium dihydrogen phosphate, dried ($Na_2SO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo* to give the title compound as a yellow/brown oil (2.15 g).
ESMS *m/z* $[M+H]^+ = 378.2$.

b) **6-(10,10-Dioxido-3,6,9-trioxa-10-thiaundec-1-yl)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid ethyl ester**

A solution of Intermediate 61a (1.58 g, 4.17 mmol) in dichloromethane (30 mL) at 0°C was treated with triethylamine (0.99 mL, 7.10 mmol), followed by methanesulfonyl chloride (0.42 mL, 5.43 mmol), and the mixture stirred for 2 h. Saturated sodium hydrogen carbonate solution (20 mL) was then added and the organic solvent removed *in vacuo*. The aqueous mixture was adjusted to pH 11 by the addition of an aqueous solution of sodium carbonate, then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, dried ($Na_2SO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo* to give the title compound as a pale yellow gum (2.04 g).
ESMS *m/z* $[M+H]^+ = 456.3$.

c) **6-[2-({2-[(2-Azidoethyl)oxy]ethyl}oxy)ethyl]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid ethyl ester**

A solution of Intermediate 61b (1.90 g, 4.17 mmol) in dichloromethane (20 mL) was treated with 1,1,3,3-tetramethylguanidinium azide (1.95 g, 12.3 mmol) and stirred at room temperature for 21 h, then at reflux for 27 h. Additional 1,1,3,3-tetramethylguanidinium azide (0.30 g, 1.90 mmol) was added, and the mixture heated at reflux for a further 8 h. The mixture was concentrated *in vacuo* to give a residue which was taken up in ethyl acetate, washed with water, dried ($Na_2SO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo* to give a residue which was purified by flash chromatography (silica gel, 0-6% methanolic ammonia [2M] in dichloromethane) to give the title compound as a colourless gum (1.49 g).

ESMS *m/z* $[M+H]^+$ = 403.3.

d) **6-[2-({2-[(2-Azidoethyl)oxy]ethyl}oxy)ethyl]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid**

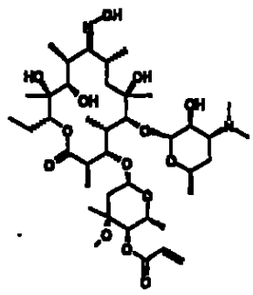
A solution of **Intermediate 61c** (1.47 g, 3.64 mmol) in 1,4-dioxane (20 mL) was treated with 2 N aqueous sodium hydroxide (3.64 mL). After 20 h the mixture was concentrated *in vacuo* to give a residue which was taken up in water, and treated with excess solid carbon dioxide. The resulting precipitate was removed by filtration and dried *in vacuo* to give the title compound as a cream solid (1.09 g).
ESMS *m/z* $[M+H]^+$ = 375.2.

e) **6-[2-({2-[(2-Aminoethyl)oxy]ethyl}oxy)ethyl]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid hydrochloride**

A solution of **Intermediate 61d** (1.07 g, 2.87 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL) was treated with triphenylphosphine (1.50 g, 5.73 mmol) and stirred for 20 min. Water (2 mL) was added and stirring continued for 21 h. The solvent was then removed *in vacuo* to give a residue which was taken up in hydrochloric acid (2 N) and washed with ethyl acetate. The aqueous solution was concentrated *in vacuo* to give a residue which was taken up in water and the solution lyophilised to give the title compound as a cream solid (0.63 g).
ESMS *m/z* $[M+H]^+$ = 349.3.

**Intermediate 62**

***O*-(9*E*)-Hydroximino-4''-*O*-propenoyl erythromycin A**

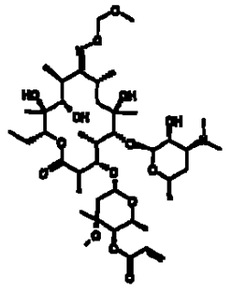


The title compound (1.0 g) was prepared according to procedure described for Intermediate 14 starting from 2'-*O*-acetyl-*O*-(9*E*)-acetylhydroximino erythromycin A.

ESMS *m/z* $[M+H]^+$ = 803.5.

**Intermediate 63**

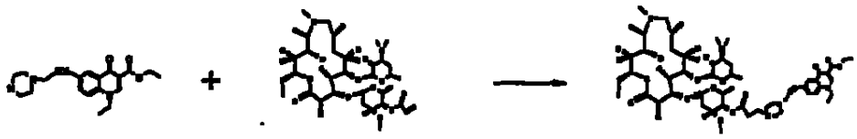
***O*-(9*E*)-methoxymethyloximino-4''-*O*-propenoyl erythromycin A**



The title compound (1.43 g) was prepared according to procedure described for Intermediate 14 starting from 2'-*O*-acetyl-(9*E*)-methoxymethyloximino-erythromycin A.
ESMS *m/z* $[M+H]^+$ = 877.7.

**Example 1**

**4''-*O*-(3-{4-[3-(3-Ethoxycarbonyl-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-prop-2-ynyl]-piperazin-1-yl}-propionyl)-azithromycin**



To the solution of 4''acriloyl-azitromycine (0.4916 g, 0.613 mmol) in acetonitrile (20 mL) were added Intermediate 5 (0.9 mg, 2,45 mmol), triethylamine (0.273 mL) and water (0.685 mL) and suspension was heated at 90 °C for 24 hours. The solvent was evaporated and the residue was extracted with DCM and water (2x50 mL). Organic layer was washed with NaCl and $NaHCO_3$ (2x50 mL), dried over $K_2CO_3$ and evaporated in vacuum. The product was

101

precipitated from EtOAc/n-hexane yielding product (0.35 g). Product (0.17 g) was purificated by column chromatography (DCM: MeOH: $NH_3$ = 90:3:0.5) yielded the title product (0.05 g).
MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 1170.6
$^1$H-NMR(500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.57 (1H, Q), 8.53 (1H, Q), 7.68 (1H, Q), 7.41 (1H, Q), 5.21 (1H, H-1''), 4.70 (2H, H-13+H-4''), 4.56 (1H, H-1'), 4.38 (3H, Q+H-5''), 4.25(3H, Q+H-3), 3.82 (1H, H-5'), 3.68 (1H, H-11), 3.61 (1H, H-5), 3.53 (2H, CH2), 3.31 (3H, H-3''OMe), 3.25 (1H, H-2''), 2.71 (12H, H-2, H-10, CH2, 4xCH2-P), 2.54 (4H, H-9a, H-3', CH2), 2.38 (1H, H-2''a), 2.31 (6H, 3'NMe2), 2.02 (3H, H-4, H-8, H-9b), 1.91 (1H, H-14a), 1.75 (1H, H-7a), 1.68 (1H, H-4'a), 1.62 (1H, H-2''b), 1.55 (3H, Q), 1.48 (1H, H-14b), 1.41 (3H, Q), 1.30 (3H, 6Me), 1.28 (1H, H-2'b), 1.25 (1H, H-7b), 1.19 (6H, 5'Me+2Me), 1.18 (3H, 5''Me), 1.14 (3H, 3''Me), 1.10 (3H, 12Me), 1.09 (3H, 10Me), 1.04 (3H, 4Me), 0.89 (6H, 8Me+14Me)
$^{13}$C-NMR(75 MHz, $CDCl_3$) δ: 178.99, 173.57, 172.02, 165.67, 148.56, 138.05, 135.40, 131.57, 129.16, 120.12, 115.69, 111.57, 102.35, 85.98, 84.13, 83.21, 78.81, 77.67, 77.48, 74.24, 73.65, 73.55, 73.06, 70.92, 70.11, 67.84, 65.70, 63.02, 62.57, 61.00, 53.46, 52.80, 52.11, 49.43, 48.93, 47.71, 45.23, 42.29, 42.20, 40.39, 36.23, 34.96, 32.50, 29.70, 29.01, 27.60, 26.80, 21.98, 21.89, 21.35, 21.31, 17.83, 16.22, 14.54, 14.50, 14.45, 11.29, 9.03, 7.34.

**Example 2**

**4''-O-(3-{4-[3-(3-Ethoxycarbonyl-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-propionyl)-azithromycin**



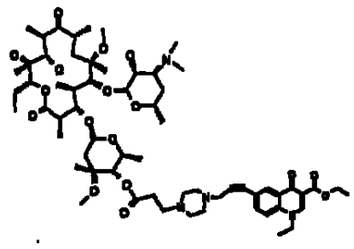

Hydrogenation of Example 1 (0.25 mg) in methanol (20 mL) with addition of 10 % Pd/C (100 mg) at 5 bar for 20 hours yielded the title product.
MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 1174.8
$^{13}$C-NMR(75 MHz, DMSO) δ: 177.61, 173.24, 172.11, 165.24, 164.40, 163.56, 158.99, 154.18, 148.98, 139.37, 137.31, 133.76, 129.03, 125.90, 116.94, 110.30, 102.61, 94.91, 83.91, 78.45, 77.97, 76.89, 75.46, 74.11, 73.18, 72.99, 71.03, 69.18, 67.28, 65.40, 62.73, 62.00, 53.13, 49.33, 48.72, 45.13, 72.28, 42.20, 40.86, 40.82, 36.29, 34.84, 32.99, 32.73,

102

30.69, 28.47, 27.98, 25.93, 22.61, 22.32, 21.48, 21.24, 18.29, 18.22, 15.16, 14.95, 14.85, 11.48, 9.50, 7.30.

Example 3

4"-O-(3-{4-[3-(3-Ethoxycarbonyl-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-prop-2-ynyl]-piperazin-1-yl}-propionyl)-6-O-methyl-erythromycin A



Using the procedure of Example 1, Intermediate 5 and Intermediate 20 gave the title compound.

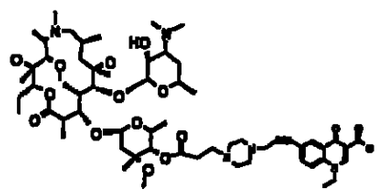
MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 1169.9

$^1$H-NMR(500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.58 (1H, Q), 8.48 ((1H, Q), 7.68(1H, Q), 7.39 (1H, Q), 5.07 (1H, H-13), 4.98 (1H, H-1''), 4.68 (1H, H-4''), 4.60 (1H, H-1'), 4.39 (2H, $CH_2$-Q), 4.34 (1H, H-5''), 4.25 (2H, $CH_2$-Q), 3.77 (1H, H-3), 3.76 (2H, H-5'+H-11), 3.65 (1H, H-5), 3.53 (2H, $CH_3$), 3.30 (3H, 3''OMe), 3.22 (1H,H-2'), 3.03 (3H, 6OMe), 2.98 (1H, H-10), 2.91 (1H, H-2), 2.74 (10H, $CH_2$+4x$CH_2$-P), 2.57 (4H, $CH_2$+H-8+H-3'), 2.40 (1H, H-2''a), 2.35 (6H, 3'$NMe_2$), 1.94 (1H, H-4), 1.89 (1H, H-14a), 1.83 (1H, H-7a), 1.70 (1H, H-4'a), 1.65 (1H, H-2''b), 1.61 (1H, H-7b), 1.55 (3H, $CH_3$-Q), 1.47 (1H, H-14b), 1.41 (3H, $CH_3$-Q), 1.37 (3H, 6Me), 1.24 (1H, H-4'b), 1.20 (3H, 5'Me), 1.19 (3H, 2Me), 1.15 (3H, 5''Me), 1.13 (3H, 3''Me), 1.12 (6H, 8Me+10Me), 1.10 (3H, 4Me), 0.84 (3H, 15Me).

$^{13}$C-NMR(75 MHz, $CDCl_3$) δ: 175.11, 172.97, 171.32, 165.00, 147.97, 137.45, 134.76, 130.99, 128.55, 119.49, 115.07, 110.97, 101.38, 95.41, 85.34, 83.53, 79.901, 78.08, 77.67, 77.38, 76.02, 73.70, 72.21, 70.47, 68.51, 67.13, 64.78, 62.42,60.39,39.74, 38.61, 38.16, 36.62, 34.61, 31.93, 29.10, 21.25, 20.54, 20.45, 19.11, 17.78, 17.45, 15.38, 13.93, 13.84, 13.53, 11.77, 10.00, 8.58.

**Example 4**

**4"-*O*-(3-{4-[3-(3-Ethoxycarbonyl-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-prop-2-ynyl]-piperazin-1-yl}-propionyl)-11-*O*-methyl-azithromycin**



Using the procedure of Example 1, Intermediate 5 and Intermediate 14 gave the title compound.

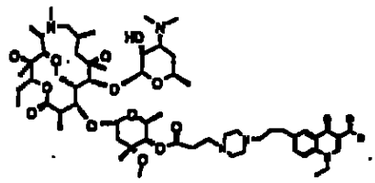
MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 1156.5

$^1$H-NMR(500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.77 (1H, Q), 8.59 (1H, Q), 7.85 (1H, Q), 7.59 (1H, Q), 5.15 (1H, H-1''), 4.71 (1H, H-4''), 4.67 (1H, H-13), 4.60 (1H, H-1'), 4.40 (1H, H-5''), 4.39 (2H, $CH_2$-Q), 4.37 (1H, H-3), 3.82 (1H, H-5'), 3.63 (1H, H-5), 3.58 (3H, 11OM), 3.55, (2H, $CH_2$),3.40 (1H, H-11), 3.32 (3H, 3''OMe), 3.29 (1H, H-2'), 2.74 (1H, H-2), 2.68 (10H, $CH_2$+4x$CH_2$-P), 2.55 (3H, H-9a+$CH_2$), 2.38 (1H, H-2''a), 2.07 (1H, H-9b), 2.02 (2H, H-4+H-8), 1.92 (1H, H-14a), 1.68 (1H, H-7a), 1.56 (3H, $CH_2$-Q+H-2''a), 1.43 (1H, H-14b), 1.31 (1H, H-7b), 1.25 (3H, 6Me), 1.21 (6H, 2Me+5'Me), 1.15 (3H, 5''Me), 1.14 (3H, 3''Me), 1.11(3H, 12Me), 1.03 (6H, 4Me+10Me), 0.91 (3H, 8Me), 0.87 (3H, 15Me).

$^{13}$C-NMR(75 MHz, $CDCl_3$) δ: 177.91, 177.88, 172.06, 166.80, 147.98, 138.35, 136.78, 130.64, 126.59, 121.57, 116.45, 109.39, 101.99, 94.79, 87.41, 85.01, 83.77,83.47, 78.96, 78.01, 77.87, 74.42, 73.26, 73.08, 71.09, 70.96, 67.57, 65.52, 62.81, 62.70, 62.13, 53.42, 52.81, 52.05, 49.80, 49.45, 47.64, 45.44, 42.78, 42.55, 35,94, 35.11, 32.48, 29.70, 27.67, 26.75, 22.23, 21.77, 21.70, 21.35, 17.75, 17.09, 14.70, 14.65, 11.30, 9.45, 7.25.

**Example 5**

**4"-*O*-(3-{4-[3-(3-Ethoxycarbonyl-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-propionyl)-11-*O*-methyl-azithromycin**



Using the procedure of Example 2, Example 4 gave the title compound.

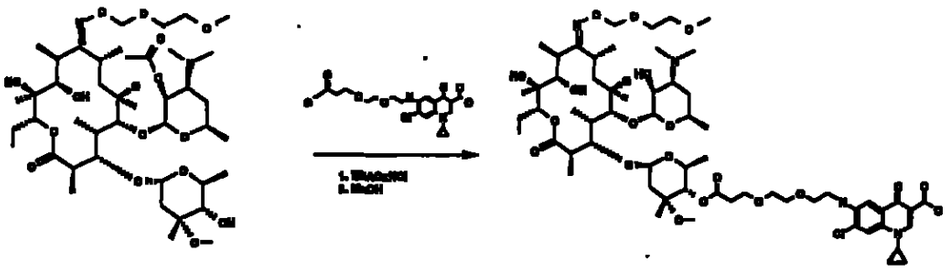
MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 1161.5

$^1$H-NMR(500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.77 (1H, Q), 8.37 (1H, Q), 7.68 (1H, Q), 7.56 (1H, Q), 5.16 (1H, H-1''), 4.69 (2H, H-13+H-4''), 4.58 (1H, H-1'), 4.39 (4H, H-3+H-5''+$CH_2$-Q), 3.79 (1H, H-5'), 3.61 (1H, H-5), 3.58 (3H, 11OMe), 3.40 (1H, H-11), 3.32 (4H, 3''OMe-H-2'), 2.83 (2H, $CH_2$), 2.74 (3H, H-2+$CH_2$), 2.68 (10H, 4x$CH_2$-P+H-10+H-3'), 2.52 (3H, $CH_2$+H-9a), 2.41 (1H, H-2''a), 2.36 (8H, 3'$NMe_2$+$CH_2$), 2.24 (3H, 9NMe), 2.07 (2H, H-8+H-9b), 2.00 (1H, H-4), 1.89 (3H, H-14a+$CH_2$), 1.73 (2H, H-7a+H-4'a), 1.60(4H, $CH_2$-Q+H-2''b), 1.47 (1H, H-14b), 1.28 (2H, H-7b+H-4'b), 1.26 (3H, 6Me), 1.20 (6H, 2Me+5'Me), 1.14 (3H, 5''Me), 1.13 (3H, 3''Me), 1.11 (3H, 12Me), 1.04 (6H, 4Me+10Me), 0.91 (3H, 8Me), 0.90 (3H, 15Me).

$^{13}$C-NMR(75 MHz, $CDCl_3$) δ: 178.39, 177.95, 172.04, 167.29, 147.44, 140.81, 137.49, 134.85, 126.66, 126.35, 116.31, 108.83, 102.23, 94.82, 85.06, 83.67, 78.97, 78.10, 77.88, 74.43, 73.22, 73.17, 71.08, 70.11, 67.51, 65.51, 62.83, 62.70, 62.15, 57.45, 53.48, 53.02, 52.81, 49.70, 49.45, 45.47, 42.77, 42.62, 40.45, 35.93, 35.14, 33.01, 32.54, 29.70, 28.18, 27.67, 26.75, 22.23, 21.78; 21.75, 21.36, 17.75, 17.12, 14.74, 14.67, 11.29, 9.37, 7.22.

**Example 6**

**4''-*O*-(3-[2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy]-propionyl)-roxythromycin**

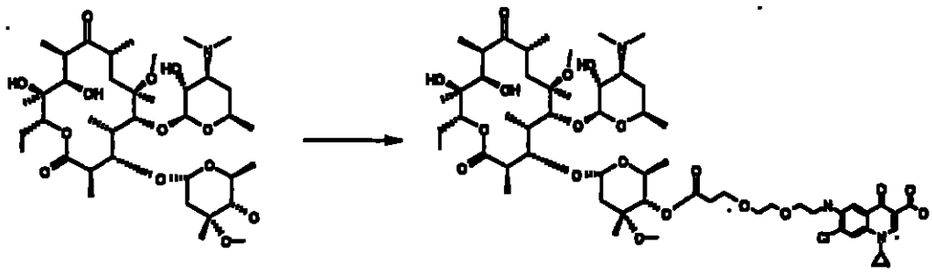


Intermediate 7 (2.51 g, 5,7 mmol) was dissolved in 10 mL of DMF/4Å, and cooled to 0°C under $N_2$ atmosphere. In this solution, EDACxHCl (1.1 g, 5.7 mmol) was added and stirred for 5 min. Then, 2'-O-acetyl-roxythromycin (2.5 g, 2.84 mmol) diluted in 10 mL of DCM/4Å, and DMAP (1.1 g, 8.55 mmol) was added and stirred for 24 h. In the reaction mixture 30 mL of EtOAc was added and it was extracted with 3x20 mL of $H_2O$. The organic layers were washed with brine and evaporated affording 500 mg g of 2'-O-acetyl protected product which was dissolved in 100 mL MeOH and stirred at 40°C for 24 h. MeOH was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography in (DCM-MeO-$NH_3$ = 90:5:0.5) yielded 250 mg of the title product.

MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 1258.84.

**Example 7**

**4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-6-*O*-methyl-erythromycin A**



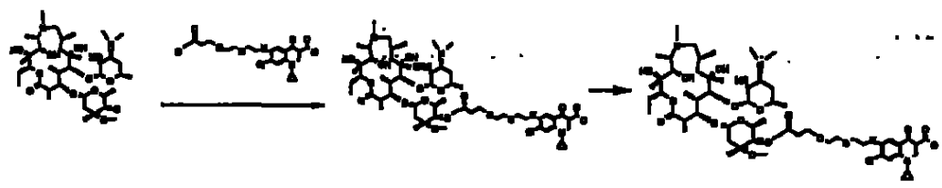
Using the procedure of Example 6, Intermediate7 and 2'-O-acetyl-6-O-methyl-erythromycin A gave the title compound.

MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 1169.79.

**Example 8**

**4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin**

106



Using the procedure of Example 6, Intermediate 7 (1.7 g, 3.87 mmol), 2'-O-acetyl-azithromycin (6.1 g, 7.72 mmol), EDACxHCl (1.47 g, 7.72 mmol) and DMAP (943 mg, 7.72 mmol) gave the title compound (500 mg).

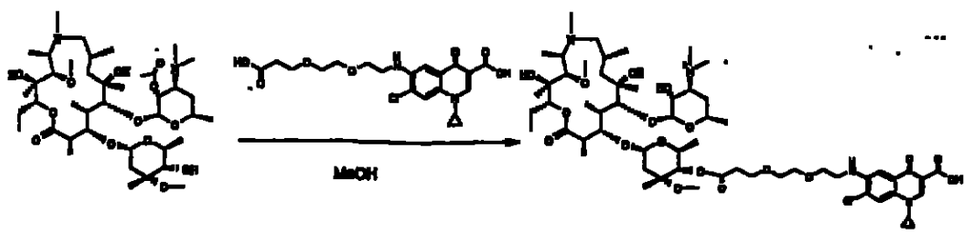
MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 1169.37.

$^1$H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.73 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.18 (d, 1H), 5.04 (t, 1H), 4.70 (d, 2H), 4.69 (d, 2H), 4.55 (d, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.79(m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.57 (q, 3H), 3.52 (q, 2H), 3.37 (m,3H), 3.31 (m, 2H), 2.74 (m, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.68(m, 2H), 2.63 (m, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.31 (q, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 2.05-(m, 2H), 1.91 (q, 1H), 1.78 (d, 2H), 1.76 (d, 2H), 1.74 (d, 1H), 1.62 (d, 1H), 1.39 (q, 2H), 1.28 (q, 2H), 1.26 (m, 2H), 1.20 (m, 3H), 1.21 (m, 2H), 1.12 (d, 3H), 1.11 (m, 3H), 1.10 (d, 4H), 1.08 (d, 2H), 1.04 (d, 2H), 0.91 (m, 3H).

$^{13}$C-NMR(75 MHz, $CDCl_3$) δ: 178.29, 176.95, 170.72, 166.70, 145.33, 142.39, 132.08, 127.03, 125.71, 117.48, 107.06, 104.03, 101.62, 94.05, 82.62, 78.35, 77.09, 76.87, 76.45, 76.02, 73.67, 73.05, 73.01, 72.36, 70.36, 69.88, 69.81, 69.47, 68.29, 67.16, 66.10, 65.00, 62.38, 61.95, 48.84, 44.57, 42.72, 41.61, 41.51, 39.83, 35.69, 34.76, 34.54, 34.36, 30.99, 28.85, 26.93, 26.18, 22.06, 21.38, 21.19, 20.71, 20.58, 17.19, 15.60, 13.96, 13.52, 10.69, 8.52, 7.52, 6.84,

**Example 9**

**4"-O-(3-[2-[2-(3-carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy]-propionyl)-11-O-methyl-azithromycin**




Using the procedure of Example 6, Intermediate7 and 2'-O-acetyl-11-*O*-methyl-azithromycin gave the title compound. Product was purified by column chromatography (eluent $CH_2Cl_2$-MeOH-$NH_3$:90:15:1.5) and precipitated twice from EtOAc: n- hexane yielding 95,8 % pure the title compound.

MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 1184.1.

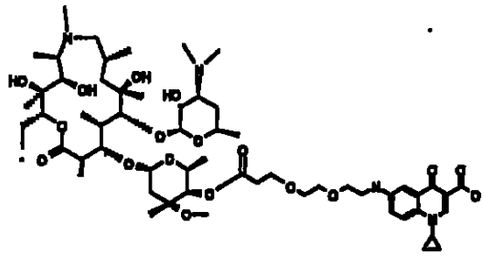
**Example 10**

**Acetate salt of Example 9**

To a solution of Example 9 (0.3g, 0.25 mmol) in EtOAc (2.5 mL) acetic acid (0.032mL, 0.56 mmol) was added under stirring in an ice bath. Addition of diisopropylether (15mL) and n-hexane (30 mL) yielded 0,289g of precipitated acetate salt. (92,5% pure).

**Example 11**

**4"-*O*-{3-[2-[2-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin**



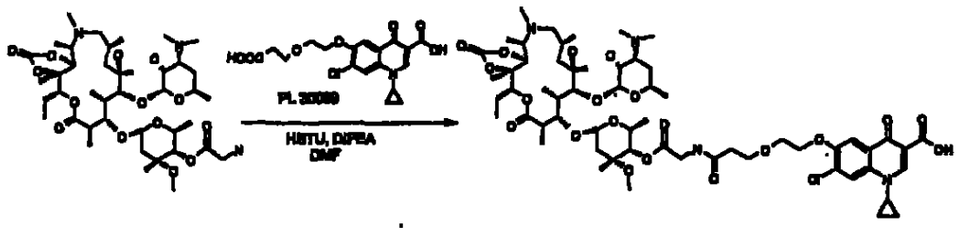
Example 8 (300 mg, 0.26 mmol) was dissolved in 20 mL of ethanol, 100 mg of 10 % Pd/C was added and the mixture was stired under $H_2$ pressure (5 bar) for 15 hours.

Coloumn chromatography in (DCM-MeOH-$NH_3$ = 90:5:0.5) yielded 200 mg of the title compound.

MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 1136.38.

**Example 12**

**4"-O-(2-[3-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yloxy)-ethoxy]-propionylamino]-acetyl)-azithromycin 11,12-cyclic carbonate**



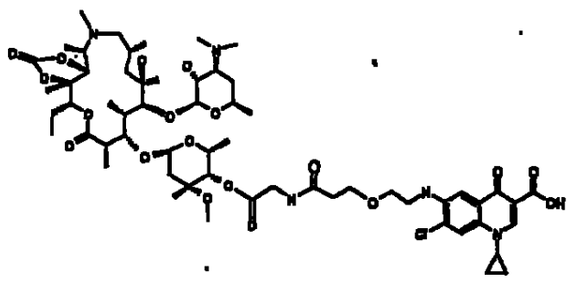

To the solution of Intermediate 26 (100mg, 0.25mmol) and HBTU (91.04mg, 0.24mmol) in DMF (720 µL) was added DIPEA (61.6 µL, 0.35mmol). Reaction mixture was stirred for 20 min and Intermediate 11 (147.12 mg, 0.18mmol) was added in portions through 2-3 min. Stirring was continued for 3 days at room temperature. Then, 10 mL of $H_2O$ was added and extracted with 3x40 mL of EtOAc. The organic layer was washed with $NaHCO_3$ (3x20 mL) and NaCl (3x20 mL). The organic layer was dried over $Na_2SO_4$ and evaporated in vacuum. The crude product was purified via SPE chromatography in system ($CH_2Cl_2$–MeOH-$NH_4OH$ = 90:9:0.5) giving 24.17 mg of the title compound (purity 96.3%).

MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 1210.6

$^{13}$C-NMR(125 MHz, $CD_3OD$) δ: 5.7, 8.6, 10.15, 14.56, 20.37, 22.32, 23.31, 23.82, 23.86, 27.46, 27.71, 30.59, 30.87, 31.86, 32.87, 33.19, 35.09, 35.99, 36.76, 37.58, 40.54, 42.15, 43.04, 43.72, 46.53, 48.64, 48.81, 48.98, 49.15, 49.32, 49.49, 49.66, 62.54, 64.21, 64.94, 66.52, 68.47, 68.64, 68.67, 70.35, 70.67, 71.79, 74.56, 75.35, 77.85, 79.26, 81.07, 84.90, 86.65, 88.10, 96.39, 102.29, 103.62, 109.16, 120.41, 128.38, 131.44, 136.96, 154.98, 171.30, 174.54, 177.93, 179.42.

**Example 13**

**4"-O-(2-[3-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-propionylamino]-acetyl)-azithromycin 11,12-cyclic carbonate**



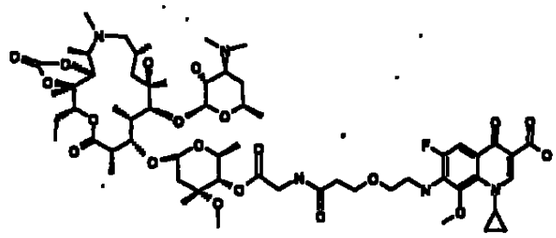
Using the procedure of Example 12, Intermediate 11 and 6-[2-(2-carboxy-ethoxy)-ethylamino]-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid gave the title compound.

MS (ES+) m/z : $[MH]^+ = 1209.1$

$^{13}$C-NMR(75 MHz, $CD_3OD$) δ: 3.59, 6.43, 7.91, 8.05, 9.01, 11.93, 12.45, 13.34, 16.44, 19.67, 20.21, 20.34, 21.20, 21.75, 25.33, 25.56, 28.48, 28.76, 29.76, 31.08, 32.95, 33.83, 34.92, 35.52, 38.43, 40.05, 40.96, 41.63, 42.39, 44.44, 46.18, 46.46, 46.74, 47.03, 47.31, 47.60, 47.88, 48.20, 52.82, 60.47, 62.08, 64.37, 66.11, 66.41, 66.57, 68.23, 69.69, 72.45, 73.22, 75.47, 77.11, 78.92, 82.76, 84.48, 85.93, 94.26, 101.06, 101.53, 103.12, 117.94, 152.84, 169.13, 172.53, 177.25.

**Example 14**

**4"-*O*-(2-{3-[2-(3-Carboxy-6-fluoro-1-cyclopropyl-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-ylamino)-ethoxy]-propionylamino}-acetyl)-azithromycin 11,12-cyclic carbonate**



Using the procedure of Example 12, Intermediate 11 and 7-[2-(2-carboxy-ethoxy)-ethylamino]-6-fluoro-1-cyclopropyl-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid gave the title compound.

110

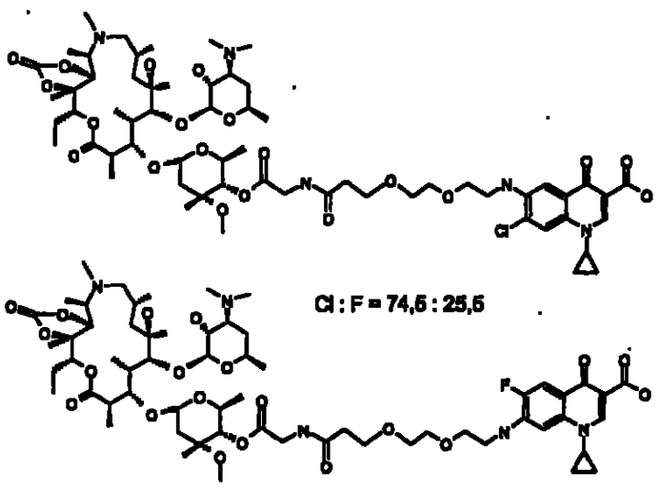
MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 1223.6

**Example 15**

**4"-*O*-[2-(3-{2-[2-(3-Carboxy-6-fluoro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionylamino)-acetyl]-azithromycin 11,12-cyclic carbonate (A)**

**and**

**4"-*O*-[2-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionylamino)-acetyl]-azithromycin 11,12-cyclic carbonate (B)**



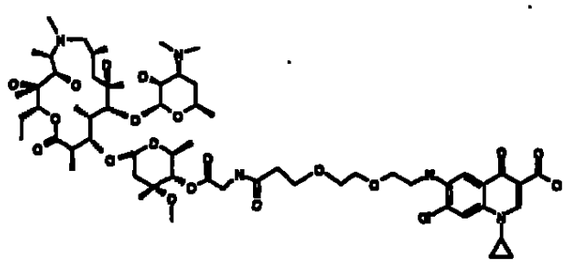

To the solution of Intermediate 27 (800mg) and HBTU (650mg) in DMF (5.2 mL) were added DIPEA (450 µL). Intermediate 11 (1.5 g) was diluted in DMF (3 mL) and added to the reaction mixture. Stirring was continued over 2 days at room temperature. Then, 50 mL of $H_2O$ was added and extracted with EtOAc (3x100 mL). The organic layer was washed with $NaHCO_3$ (3x100 mL) and NaCl (3x100 mL). The organic layer was dried over $Na_2SO_4$ and evaporated in vacuum. The product (0.73 g) was purified via SPE chromatography in system ($CH_2Cl_2$ –MeOH-$NH_4OH$ = 100:6:0.1) and 102 mg of title compound was isolated (purity 93,5%) as a mixture of fluoro and chloro derivatives in a ratio 25.5 : 74.5.

MS (ES+) m/z $[MH_2]^{2+}$ = 618.9 for (A)

MS (ES+) m/z $[MH_2]^{2+}$ = 626.9 for (B)

**Example 16**

**4"-O-[2-[3-[2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy]-propionylamino]-acetyl]-azithromycin**

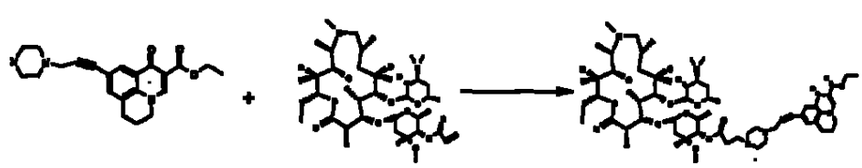


Using the procedure of Example 15, Intermediate 7 and Intermediate 12 gave the title compound.

MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 1226.4.

**Example 17**

**4"-O-[2-[3-({2-[3-(6-Ethoxycarbonyl-7-oxo-2,3-dihydro-1H,7H-pyrido[3,2,1-ij]quinolin-9-yl)-prop-2-ynylamino]-ethyl}-propyl-amino)-propionylamino]-acetyl]-azithromycin**



To the solution of 4"-O-acryloyl-azitromycin (116.29 mg, 0.613 mmol) in acetonitrile (20 mL) Intermediate 15 (0.22 g, 0.58 mmol), triethylamine (0.065 mL) and water (0.162 mL) were added and suspension was heated to 85 °C for 24 hours. The solvent was evaporated and the residue was extracted with DCM and water (2x20 mL). Organic layer was washed with NaCl and $NaHCO_3$ (2x20 mL), dried over $K_2CO_3$ and evaporated in vacuum. The product was precipitated from EtOA/n-hexane yielding the crude product (0.35 g). Product (0.17 g)

was purified by column chromatography (DCM-MeOH-$NH_3$ = 90:3:0.5) yielded the title product (0.036 g).

MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 1182.5

$^1$H-NMR(500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.37 (1H, Q), 8.30 (1H, Q), 7.45 (1H, Q), 5.16 (1H, H-1''), 4.70 (1H, H-4''), 4.57 (1H, H-1'), 4.41 (1H, H-5''), 4.38 (2H, $CH_2$-Q), 4.26 (1H, H-3), 4.17 (2H, $CH_2$-Q), 3.80 (1H, H-5'), 3.69 (1H, H-11), 3.63 (1H, H-5), 3.52 (2H, $CH_2$), 3.31 (3H, 3''OMe), 3.25 (1H, H-2'), 3.02 (2H, $CH_2$-Q), 2.76 (1H, H-2), 2.72 (11H, $CH_2$+4x$CH_2$-P+H-10), 2.54 (4H, $CH_2$+H-3'+H-9a), 2.37 (1H, H-2''a), 2.24 (2H, $CH_2$-Q), 2.04 (2H, H-8+H-9b), 1.89 (1H, H-14a), 1.75 (1H, H-7a), 1.67 (1H, H-4'a), 1.61 (1H, H-2''b), 1.49 (1H, H-14b), 1.40 (3H, $CH_3$-Q), 1.30 (3H, 6Me), 1.26 (2H, H-7b+H-4'b), 1.21 (3H, 5'Me), 1.20 (3H, 2Me), 1.16 (3H, 5''Me), 1.13 (3H, 3''Me), 1.10 (3H, 12Me), 1.09 (3H, 10 Me), 1.05 (3H, 4Me), 0.91 (3H, 8Me), 0.88 )3H, 15Me).

$^{13}$C-NMR(75 MHz, $CDCl_3$) δ: 178.89, 173.73, 172.01, 165.68, 147.81, 135.98134.50, 129.04, 128.77, 126.91, 119.64, 110.80, 102.33, 94.67, 85.51, 84.40, 83.25, 78.83, 77.73, 77.47, 74.27, 73.81, 73.61, 73.05, 70.94, 70.11, 67.83, 65.67, 62.98, 62.50, 60.89, 53.46, 52.80, 52.73, 52.07, 49.42, 47.70, 45.15, 42.24, 42.23, 40.39, 36.30, 35.01, 32.51, 28.98, 27.56, 26.79, 26.45, 22.00, 21.88, 21.32, 21.27, 21.19, 17.86, 16.20, 14.44, 14.12, 11.28, 9.10, 7.43

**Example 18**

**4''*O*-{2-[3-({2-[3-(6-Ethoxycarbonyl-7-oxo-2,3-dihydro-1H,7H-pyrido[3,2,1-ij]quinolin-9-yl)-propylamino]-ethyl}-propyl-amino)-propionylaminol-acetyl}-azithromycin**

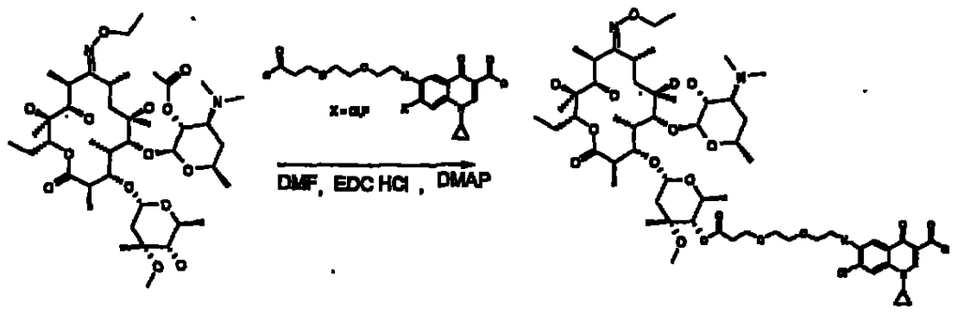


Hydrogenation of Example 17 (0,04 g) in methanol (10 mL) with addition of 10 % Pd/C (20 mg) at 5 bar for 20 hours affording the title product (0,03 g).

MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 1187.6

**Example 19**

**4"-*O*-[3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl]-9(*E*)-ethoxyimino-erythromycin A**




In 4 mL of dry DMF was dissolved 1.5 g of Intermediate 27 (1 eq) and cooled on ice bath. To the solution was added EDC HCl (1.09 g; 1.5 eq) and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 30min under the flow of $N_2$. Than was added a solution of 2'-*O*-acetyl-(9*E*)-ethoxyimino erythromycin A (2.48 g; 0.8 eq) in 4 mL of DMF and after 1 hour DMAP (2x463 mg; 2 eq). The resulting mixture was stirred over the weekend, during which time the reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature. By extraction with water and DCM the layers are separated. The water layer was extracted two times with DCM. Organic layers were collected, dried on $Na_2SO_4$, filtered off and organic solvent evaporated. The foamy residue (260 mg) was dissolved in MeOH (20 mL) and solution was stirred over the night with heating at 60 °C. The methanol was evaporated under vacuum and the foamy residue was purified by column chromatography on silica gel with DCM-MeOH-$NH_4OH$ = 90:5:0.5 as eluent. Collected fractions with chloro derivative were precipitated from EtOAC / hexane.

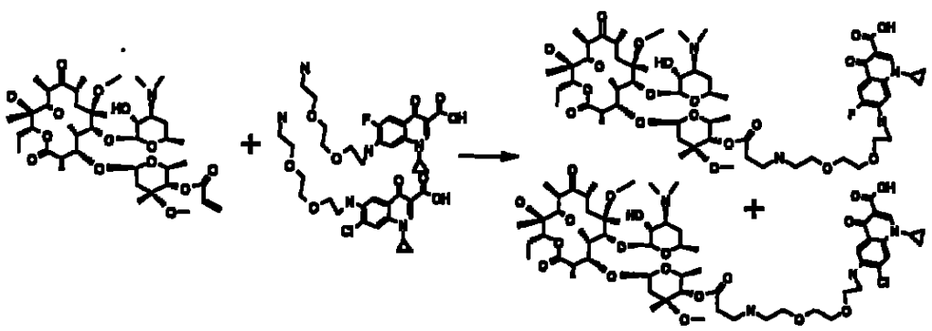
MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 1197

**Example 20**

**4"-*O*-[3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-ethylamino)-propionyl]-6-*O*-methyl-erythromycin A**

and

4"-*O*-[3-[2-[2-[2-(3-Carboxy-6-fluoro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-ylamino)-ethoxy]-ethoxy]-ethylamino)-propionyl]-6-*O*-methyl-erythromycin A



To a solution of Intermediate 19 (0.26 mg) in $CH_3CN$ (10 mL), $H_2O$ (2 mL) and $Et_3N$ (0.3 mL) was added Intermediate 28 (0.25 mg, mixture (A) and (B) and the resulting mixture was heated at 70 °C for 17 hours. To the reaction solution was added EtOAc (50 mL) and water (50 mL), pH was adjusted to 10 and the layers were separated. The aqueous phase was washed with EtOAc (50 mL). The combined organic layers were concentrated under reduced pressure and the residue was purified on silica gel using: DCM-MeOH-$NH_4OH$ = 90:9:1.5 affording the title compound (315 mg) as an mixture of two derivatives, 7-chloro and 6-fluoro in ratio 2:1 determined by 1H NMR.

MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 1195 (6-fluoro derivative)

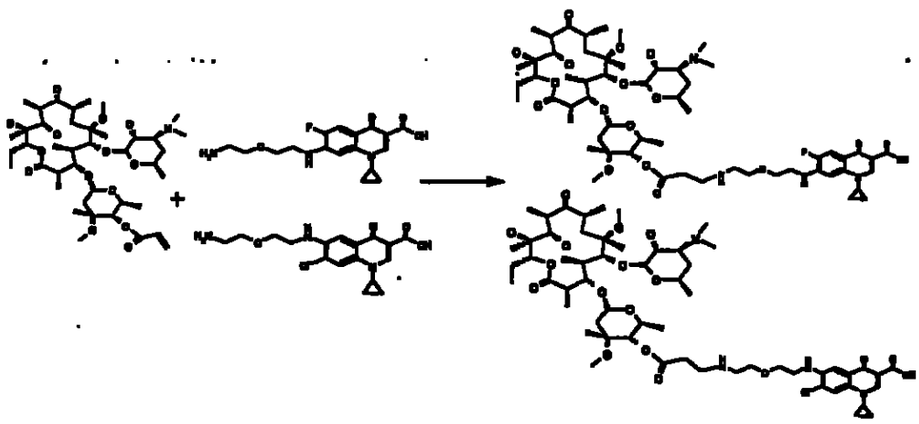
MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 1211 (7-chloro derivative)

Example 21

4"-*O*-(3-[2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethylamino]-propionyl)- 6-*O*-methyl-erythromycin A

and

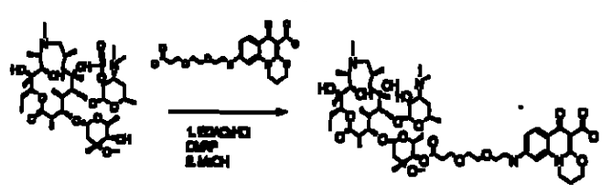
4"-*O*-(3-[2-[2-(3-Carboxy-6-fluoro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-ylamino)-ethoxy]-ethylamino]-propionyl)- 6-*O*-methyl-erythromycin A



To a solution of Intermediate 20 (50 mg, 0.06 mmol), and Intermediate 30 (50 mg, 0.14 mmol, 2eq.) in $CH_3CN$ / $H_2O$ = 10/1 (11 ml), $Et_3N$ (0.25 mL, 0,18 mmol, 3 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at 70 °C for 48 hours. Solvents were evaporated,. 30 mL of EtOAc was added and extracted with aq. $NaHCO_3$ (30 mL). Organic layer was evaporated and product was purified by column chromatography (eluent: $CH_2Cl_2$-MeOH-$NH_3$ = 90:15:1.5) yielding 18 mg of the title compounds as a mixture chloro and fluoro derivatives.
MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 1151.4 (6-fluoro derivative)
MS (ES+) m/z : $[MH]^+$ = 1167.8 (7-chloro derivative

**Example 22**

**4"-*O*-(3-[2-[2-(10-Carboxy-9-oxo-3,4-dihydro-2H,9H-1-oxa-4a-aza-phenanthren-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy]-propionyl)-azithromycin**

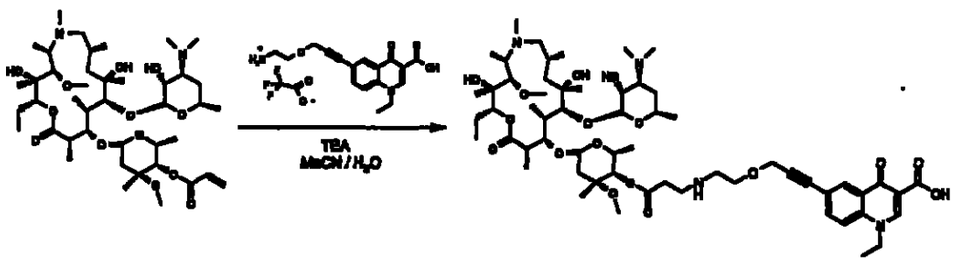


Intermediate 1f (470 mg, 1,12 mmol) was dissolved in DMF/4Å (6 mL), and cooled to 0 °C under $N_2$ atmosphere. In this solution, EDACxHCl (2 eq) was added and stirred for 5 min. Then, 2'-O-acetyl-azithromycin (1,3 g, 1,68 mmol) in 2,5 mL DCM/4Å, and DMAP (3 eq)

were added and stirred for 3 days. Water and EtOAc were added and the layers were separated. The water layer was extracted two times with EtOAc. The combined organic layers were dried over $K_2CO_3$ and evaporated yielding crude 2'-O-acetyl-protected product in a mixture with starting compounds. Obtained product was dissolved in MeOH (60 mL) and the solution was stirred for 24 hours at 55 °C. The methanol was evaporated under vacuo and the residue was precipitated form EtOAc:n-hexane yielding 310 mg of the title compound.
MS (ES+) m/z: $[MH]^+ = 1152$

**Example23**

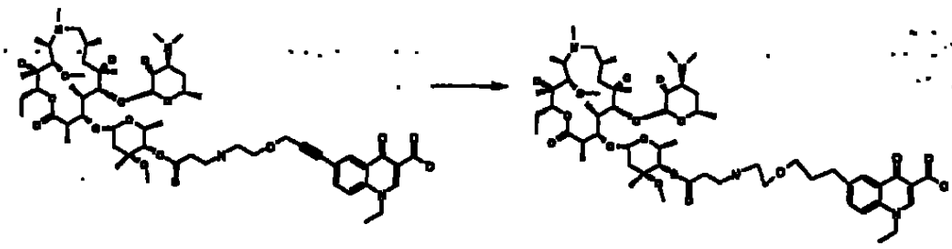
**11-O-Methyl-4''-O-(3-{2-[3-(3-Carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-prop-2-ynyloxy]-ethylamino}-propionyl)-azithromycin**




Into a solution of Intermediate 9 (0.3 g) in MeCN (3 mL) and $H_2O$ (1 mL) triethylamine (0.525 mL) was added. The solution has been stirring at room temperature for 20 minutes. Intermediate 14b (0.145 g) solution in MeCN (7 mL) was added and the mixture has been stirring at room temperature for 20 hours. The solvents were evaporated, DCM (10 mL) and $H_2O$ (10 mL) were added, pH was adjusted to 9.2 by 2M NaOH and organic layer was separated and evaporated. The product was purified by column chromatography in system DCM - MeOH - $NH_3$ = 90 : 13 : 1.8 and precipitated from EtOAc / n-hexane yielding 18 mg of the title compound.
MS (ES+) m/z: $[MH]^+ = 1131.57$

**Example 24**

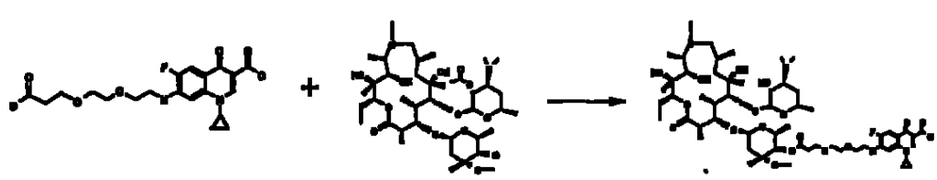
**11-O-Methyl-4''-O-(3-{2-[3-(3-Carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxyl-ethylamino}-propionyl)-azithromycin**



Example 23 (15 mg) was dissolved in MeOH (20 mL) at room temperature and hydrogenated at 4 bar pressure in the presence of 10 % Pd / C (15 mg) for 5 hours. The mixture was filtrated, evaporated and the product was precipitated from EtOAc / n-hexane yielding 2 mg of the title compound.
MS (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1135.6

**Example 25**

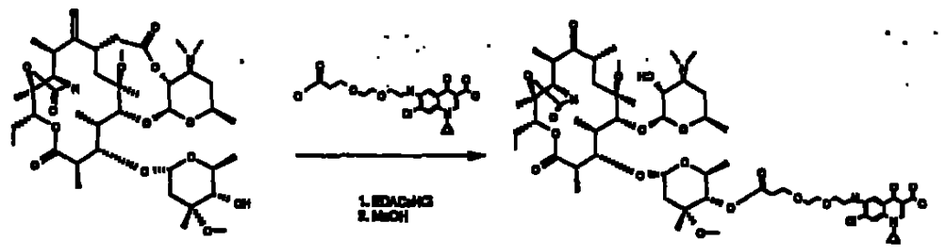
**4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-6-fluoro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin**



Using the procedure of Example 6 Intermediate 27A (600 mg, 1.19 mmol) and 2'-O-acetyl-azithromycin (1,4 g, 1.8 mmol) gave 200 mg of the title compound.
MS (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1153.4

**Example 26**

**4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-6-*O*-methyl-erythromycin A 11,12-cyclic carbamate**

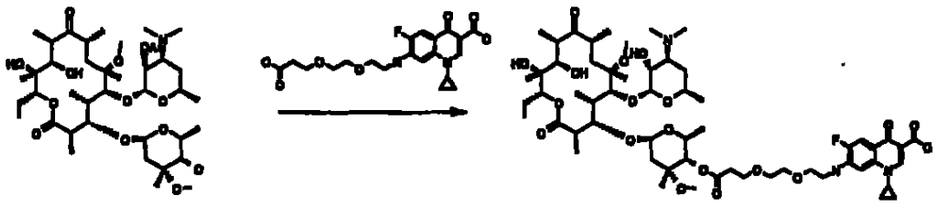


Using the procedure of Example 6, Intermediate 7 (0.3 g, 0.68 mmol) and 2'-*O*-acetyl-6-*O*-methyl-erythromycin A 11,12-cyclic carbamate (1.1 g, 1.36 mmol) gave the crude product. Column chromatography (eluent: DCM:MeOH:$NH_3$ = 90:5:0,5 yielded 200 mg of the title compound.

MS (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1194.85

**Example 27**

**4"-*O*-(3-[2-[2-(3-Carboxy-6-fluoro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-ylamino)-ethoxy]-ethoxy]-propionyl)-6-*O*-methyl-erythromycin A**



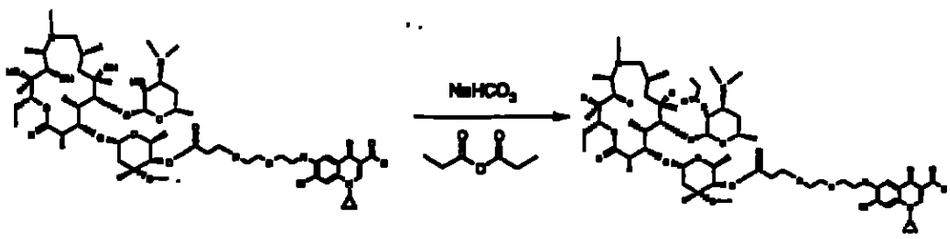
Using the procedure of Example 6, Intermediate 27A (500 mg, 1.19 mmol) and 2'-*O*-acetyl-6-*O*-methyl-erythromycin A (1.87 g, 2.37 mmol) gave the crude product.

Column chromatography in (eluent: DCM-MeOH-$NH_3$ = 90:5:0.5) yielded 300 mg of the title compound.

MS (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1153.35

**Example 28**

**2'-*O*-Propionyl-4"-*O*-(3-[2-[2-(3-carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy]-propionyl)-azithromycin**



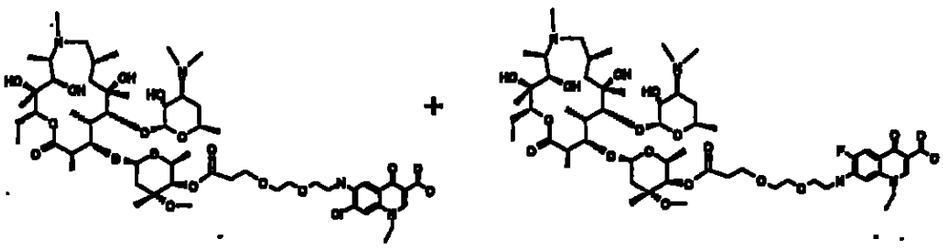

Example 8 (200 mg, 0.17 mmol) was dissolved in DCM (5 mL), and to that solution $NaHCO_3$ (67 mg, 0.79 mmol) and propionic acid anhydride (0.27 ml, 0.207 mmol) were added and stirred at R.T. overnight. To the reaction mixture $H_2O$ (15 mL) was added and extracted with DCM (2x 10 mL). Organic layers were separated, washed with brine and solvent was evaporated under pressure affording 150 mg of the title compound

MS (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1126.87

**Example 29**

**4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin (A), and**

**4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxy-6-fluoro-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-7-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin (B)**



Example 29A Example 29B

Using the procedure of Example 6, mixture of Intermediates 33A and 33B (400 mg, 0.9 mmol) and 2'-*O*-acetyl-azithromycin (1.4 g, 1.8 mmol) gave the mixture of chloro (A) and fluoro (B) compounds (700 mg).

According to HPLC/MS product contains (A) : (B) = 1 : 1

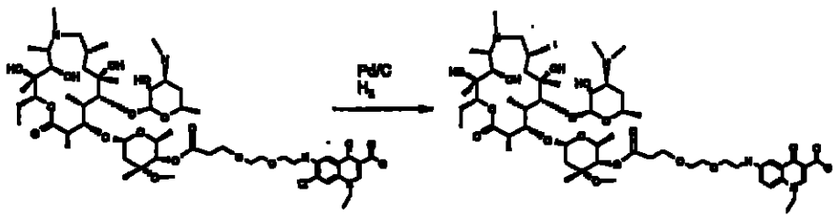
HPLC/MS (ES) m/z: $[MH]^+$ = 1158.84 (Example 29A)

$[MH]^+$ = 1142.42 (Example 29B)

Column chromatography (eluent: DCM-MeOH-$NH_3$ = 90:5:0.5) yielded 300 mg of the title compound (A) and 250 mg of the title compound (B).

**Example 30**

**4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin**

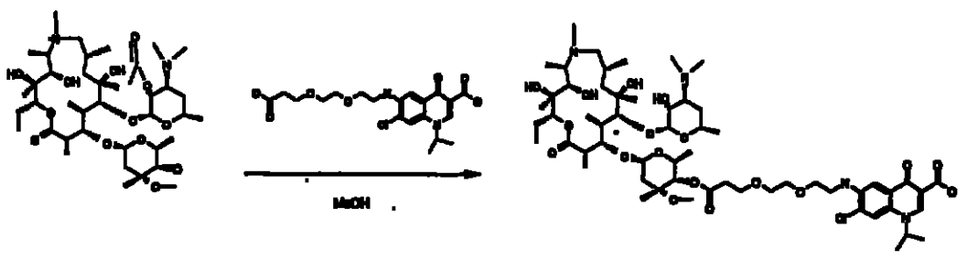



Using the procedure of Example 11, Example 29A (100 mg, 0.086 mmol) yielded 90 mg of the title compound.

HPLC/MS (ES) m/z: $[MH]^+$ = 1124.5

**Example 31**

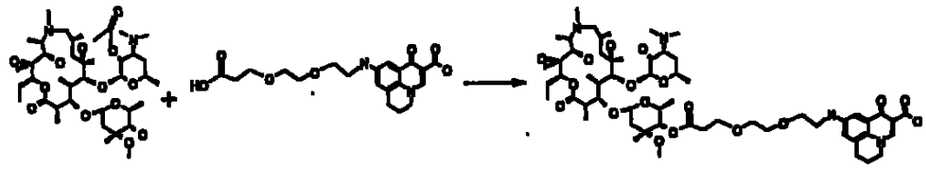
**4"-O-(3-{2-[2-(3-carboxy-7-chloro-1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin**



Using the procedure of Example 6, Intermediate 34 (600 mg, 1.36 mmol) and 2'-O-acetyl-azythromycin (1.79 g, 2.26 mmol) gave the title compound. Product was purified by precipitation from EtOAc : n-hexane yielding 700 mg og the title compound.
HPLC/MS (ES) m/z: $[MH]^+$ = 1172,9

**Example 32**

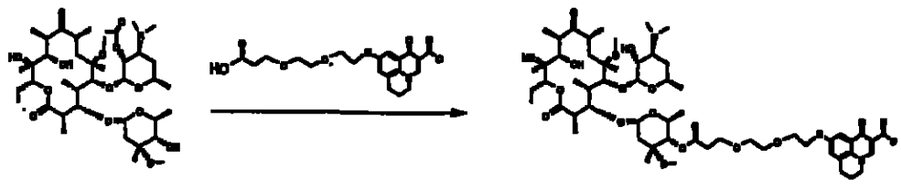
**4"-O-(3-{2-[2-(6-Carboxy-7-oxo-2,3-dihydro-1H,7H-pyrido[3,2,1-ij]quinolin-9-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin**



Using the procedure of Example 6, Intermediate 35 (150 mg, 0.37 mmol) and 2'-O-acetyl-azythromycin (295 mg, 0.39 mmol) gave the title compound. Product was purified by precipitation from EtOAc : n-hexane yielding 104.5 mg of the title compound.
$^1$H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ: 0.80 (t, 3H), 0.84 (d, 3H), 0.94 (q, 6H), 1.01 (m, 6H), 1.08 (d, 7H), 1.14 (s, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.37 (m, 1H), 1.51 (d, 1H), 1.58 (d, 1H), 1.64 (q, 1H), 1.77 (q, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.10 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.30 (d, 1H), 2.35 (d, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.97 (t, 2H), 3.4 (t, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.27 (q, 2H), 3.43 (s, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.58 (m, 2H), 3.66 (m, 3H), 4.18 (t, 1H), 4.33 (k, 1H), 4.39 (t, 2H), 4.43 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.74 (q, 1H), 4.91 (d, 1H), 6.31 (t, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 8.65 (s, 1H).
$^{13}$C-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ: 6.67, 8.86, 10.88, 14.55, 17.64, 20.47, 20.74, 20.89, 21.43, 21.54, 22.1, 26.00, 26.20, 27.36, 30.09, 34.22, 34.91, 35.67, 39.95, 41.60, 41.68, 42.44, 44.53, 48.80, 51.21, 52.64, 61.34, 62.15, 64.78, 66.09, 66.76, 68.66, 69.58, 70.47, 72.40, 73.52, 74.90, 76.30, 77.37, 78.02, 82.66, 94.29, 100.22, 102.02, 105.46, 120.43, 126.97, 128.47, 129.91, 143.82, 146.81, 166.87, 170.92, 176.49, 177.3.

**Example 33**

**4"-O-(3-{2-[2-(6-Carboxy-7-oxo-2,3-dihydro-1H,7H-pyrido[3,2,1-ij]quinolin-9-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-6-*O*-methyl-erythromycin A**



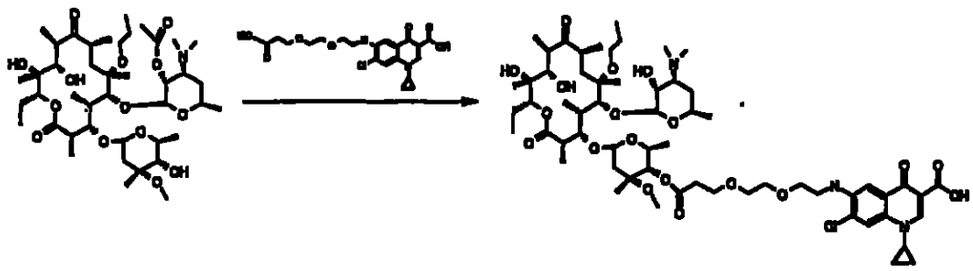
Using the procedure of Example 6, Intermediate 35 (200 mg) and 2'-O-acetyl-6-*O*-methyl-erythromycin A (391 mg) gave the title compound. Product was purified by precipitation from EtOAc : n-hexane yielding 150 mg of the title compound.

$^1$H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ: 0.75 (t, 3H), 1.04 (m, 12H), 1.06 (m, 3H), 1.09 (m, 4H), 1.13 (d, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.43 (m, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.67 (d, 1H), 1.74 (d, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.35 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.97 (m, 3H), 3.04 (t, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.27 (q, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.53 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 4.28 (k, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.85 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 6.28 (m, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 8.63 (s, 1H).

$^{13}$C-NMR (500MHz, DMSO-d6): 8.90, 10.40, 11.85, 15.89, 16.93, 17.62, 18.05, 19.77, 20.26, 20.63, 20.77, 21.52, 26.21, 30.14, 34.25, 34.90, 37.93, 40.26, 42.47, 43.62, 44.25, 48.86, 50.10, 52.56, 62.40, 64.51, 66.07, 66.82, 68.66, 68.85, 69.58, 70.60, 72.07, 74.10, 75.91, 77.03, 77.75, 77.83, 79.20, 95.44, 100.29, 101.88, 120.34, 127.11, 128.48, 129.81, 143.90, 146.71, 166.91, 170.87, 175.02, 176.40, 218.63.

**Example 34**

**4"-*O*-(3-[2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy]-propionyl)-6-*O*-propyl-erythromycin A**



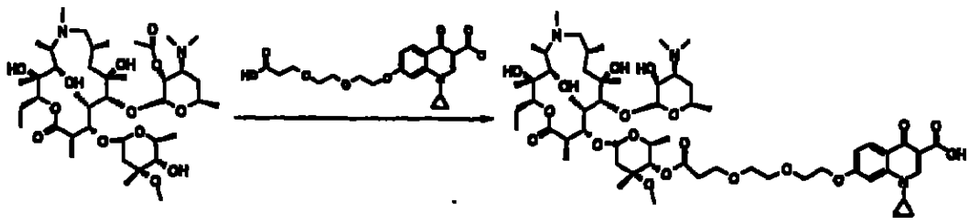
Using the procedure of Example 6, Intermediate 7 (100 mg) and 2'-O-acetyl-6-*O*-propylerythromycin A (378 mg, 2 eq) gave the title compound. Product was purified by

column chromatography (eluent $CH_2Cl_2$-MeOH-$NH_3$ = 90 : 13 : 1.3) yielding the title compound (1 mg).

MS (ES+) m/z $[MH_2]^{2+}$ = 599.10.

**Example 35**

**4"-*O*-(3-[2-[2-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-yloxy)-ethoxy]-ethoxy]-propionyl)-azithromycin**

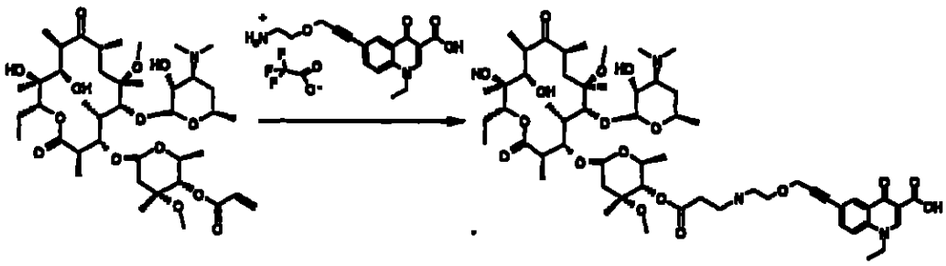


Using the procedure of Example 6, Intermediate 36 (180 mg) and 2'-*O*-acetyl-azithromycin (702 mg, 2 eq) gave the title compound. Product was precipitated from EtOAc: n-hexane yielding the title compound (100 mg).

MS (ES+) m/z $[MH_2]^{2+}$ = 569.00

**Example 36**

**4"-*O*-(3-[2-[3-(3-carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-prop-2-ynyloxy]-ethylamino]-propionyl)- 6-*O*-methyl-erythromycin A**



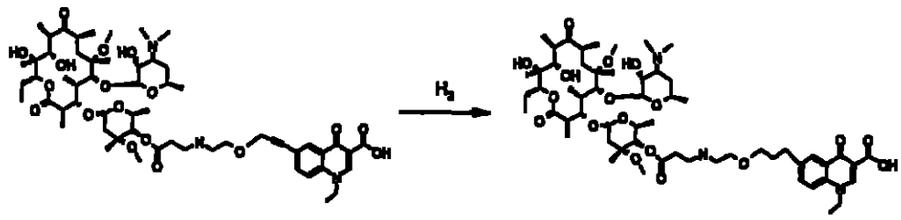
Using the procedure of Example 23, Intermediate 9 (300 mg) and Intermediate 20 (150 mg, 0.5 eq) gave the title compound. Product was purified by column chromatography (eluent $CH_2Cl_2$-MeOH-$NH_3$ = 90 : 13 : 1.3) and precipitated from EtOAc: n-hexane yielding 95 % pure title compound (63 mg).

MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1117.2.

124

**Example 37**

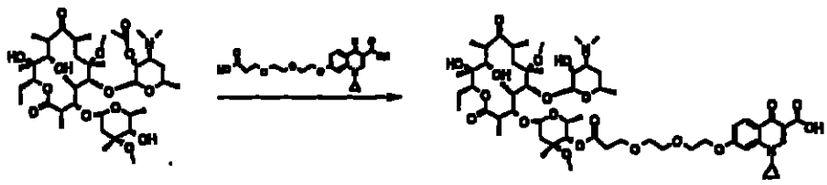
**4''-*O*-(3-[2-[3-(3-Carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxyl-ethylamino]-propionyl)-6-*O*-methyl-erythromycin A**



Using the procedure of Example 24, Example 36 (50 mg) gave the title compound. Product was precipitated from EtOAc: n-hexane yielding 80% pure title compound (24 mg).
MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1121.2.

**Example 38**

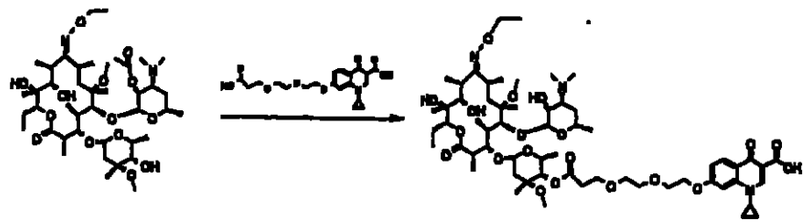
**4''-*O*-(3-[2-[2-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-yloxy)-ethoxyl-ethoxyl-propionyl)-6-*O*-methyl-erythromycin A**



Using the procedure of Example 6, Intermediate 36 (100 mg, 0.25 mmol) and 2'-O-acetyl-6-*O*-methyl-erythromycin A (400 mg, 2 eq) gave the title compound. Product was purified by column chromatography (eluent $CH_2Cl_2$-MeOH-$NH_3$ = 90 : 13 : 1.7) and precipitated from EtOAc: n-hexane yielding 70% pure title compound (5 mg).
MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1135.56.

**Example 39**

**4''-*O*-(3-[2-[2-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-yloxy)-ethoxyl-ethoxyl-propionyl)-9-ethyloximino-6-*O*-methyl-erythromycin A**

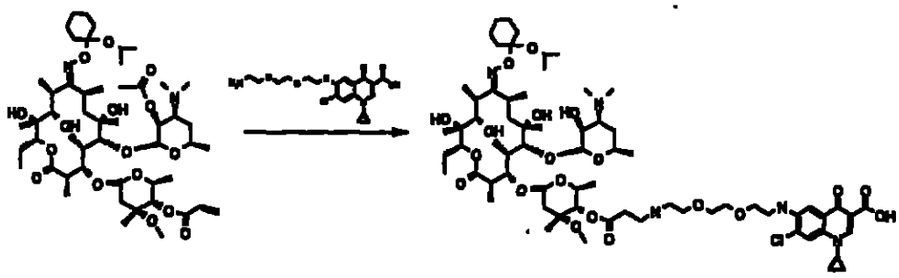


Using the procedure of Example 6, Intermediate 36 (100 mg, 0.25 mmol) and 2'-O-acetyl-9-ethyloximino-6-O-methyl-erythromycin A (400 mg, 2 eq) gave the title compound. Product was purified by column chromatography (eluent $CH_2Cl_2$-MeOH-$NH_3$ = 90 : 13 : 1.7) and precipitated from EtOAc: n-hexane yielding 94% pure title compound (10 mg).

MS (ES+) m/z $[MH_2]^{2+}$ = 590.12.

**Example 40**

**4''-O-[3-(2-[2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy]-ethylamino)-propionyl]-9-(1-isopropoxy-cyclohexyl)oximino-erythromycin A**



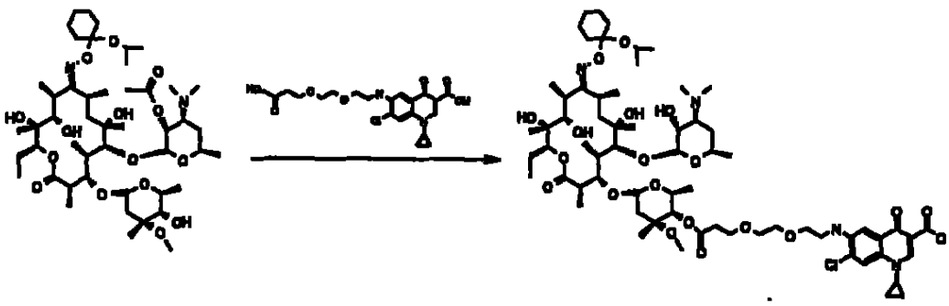
To the solution of Intermediate 28A (58 mg, 0.14 mmol) in actonitrile (1.5 mL) and water (0.5 mL) trethylamine (50 µl, 2.5 eq) was added and the mixture was stirred at R.T., for 20 minutes. Than Intermediate 37 (70 mg, 0.07 mmol) solution in actonitrile (3 mL) was added and the reaction mixture was stirred at 70 °C for 20 hours. The solvents were evaporated and to residue $CH_2Cl_2$ (5 mL) was added, filtrated and the filtrate was evaporated once again. The oily residue (105 mg) was dissolved in MeOH (6 mL) and the solution was stirred at 50 °C for 20 hours. MeOH was evaporated and the product was precipitated first from $CH_2Cl_2$ / n-hexane (76 mg) and from $CH_2Cl_2$ / di-*i*-propyl ether / n-hexane yielding 75% pure the title compound (69 mg).

MS (ES+) m/z $[MH_2]^{2+}$ = 677.30

126
226

**Example 41**

**4"-*O*-(3-[2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy]-propionyl)-9-(1-isopropoxy-cyclohexyl)oximino-erythromycin A**

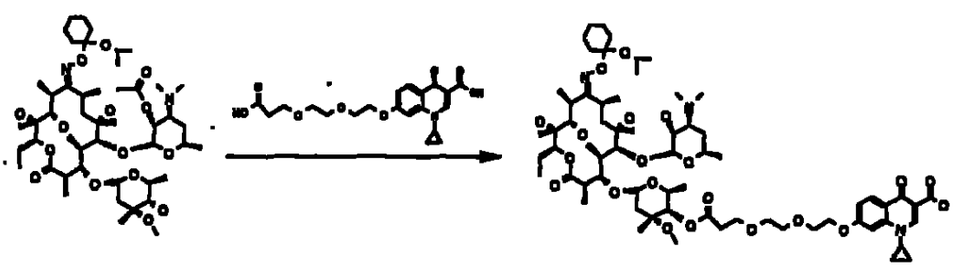


Using the procedure of Example 6, Intermediate 7 (471 mg, 0.76 mmol) and 2'-*O*-acetyl-9-(1-isopropoxy-cyclohexyl)oximino-erythromycin A (350 mg, 0.38 mmol) gave the title compound. Product was purified by column chromatography (eluent $CH_2Cl_2$-MeOH-$NH_3$ = 90 : 13 : 1.7) and precipitated from EtOAc: di-*i*-propyl ether : n-hexane yielding 90% pure title compound (58 mg).

MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1310.54.

**Example 42**

**4"-*O*-(3-[2-[2-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-yloxy)-ethoxy]-ethoxy]-propionyl)-9-(1-isopropoxy-cyclohexyl)oximino-erythromycin A**

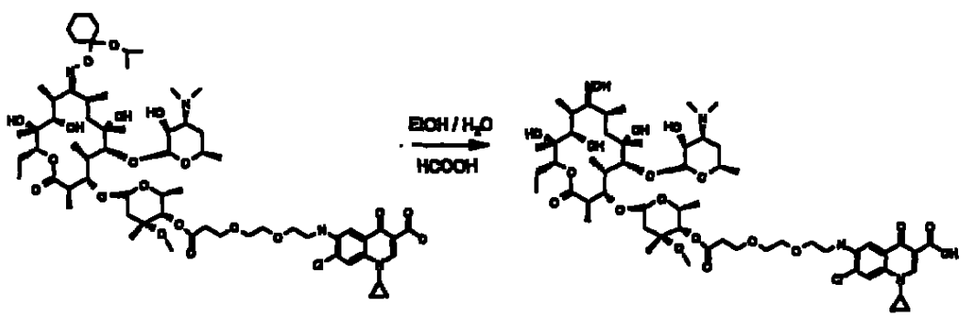


*Using the procedure of Example 6, Intermediate 36* (131 mg, 0.32 mmol) and 2'-*O*-acetyl-9-(1-isopropoxy-cyclohexyl)oximino-erythromycin A (150 mg, 0.16 mmol) gave the title compound. Product was precipitated from $CH_2Cl_2$ : di-*i*-propyl ether : n-hexane yielding 70% pure title compound (88 mg).

MS (ES+) m/z $[MH_3]^{2+}$ = 1276.64.

**Example 43**

**4''-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-9-oxime erythromycin A**




To the solution of Example 41 (22 mg, 0.017 mmol) in EtOH (1 mL), water (2 mL) and HCOOH (10 µL) were added and the solution was stirred for 20 hours at R.T. After that EtOH was evaporated, $CH_2Cl_2$ (2 mL) added and pH was adjusted to 9.5. Than, organic layer was separated and evaporated giving oily residue. The pure product was precipitated from $CH_2Cl_2$ : di-*i*-propyl ether yielding 5 mg of the title compound (91 % Area by LC-MS).
MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1170.2.

**Example 44**

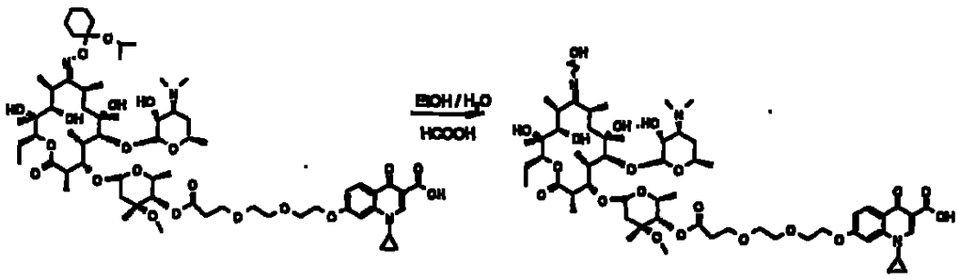
**4''-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-9-oxime erythromycin A diacetate salt**

To the solution of Example 43 (166 mg) in $CH_2Cl_2$ (1 mL) at R.T. acetic acid (16 µl, 2 eq) was added and the product was precipitated by addition of di-*i*-propyl ether (10 mL) yielding 148 mg of the title product.

**Example 45**

128
208

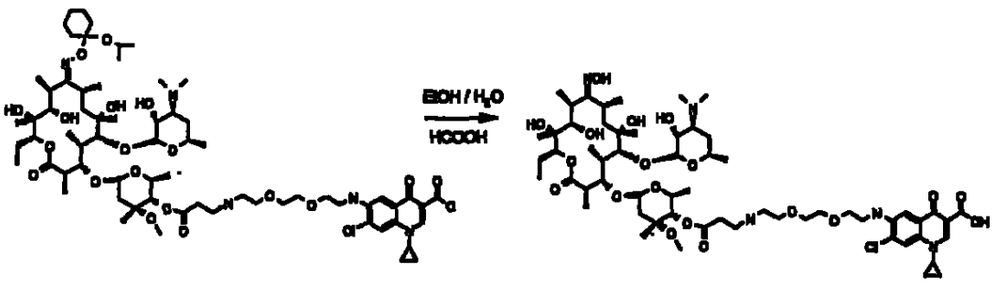
4''-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-yloxy)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl) erythromycin A 9(E)- and 9(Z)-oxime




Using the procedure of Example 43 from Example 42 (46 mg, 0.036 mmol) after precipitation from $CH_2Cl_2$ : di-*i*-propyl ether the title compound (5 mg) was obtained as a mixture of E and Z isomers. According to HPLC/MS product contains *E* and *Z* isomer.
HPLC/MS (ES) m/z: $[MH]^+ = 1137.3$.

Example 46

4''-*O*-[3-(2-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-ethylamino)-propionyl]-9-oxime erythromycin A

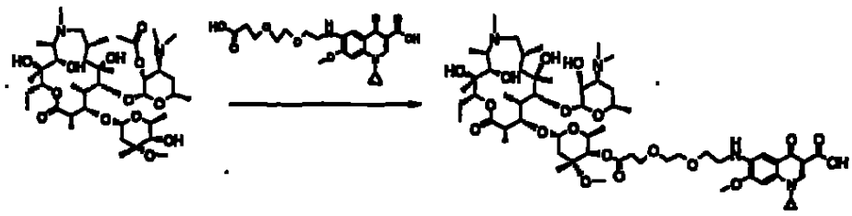



Using the procedure of Example 43 from Example 40 (60 mg, 0.043 mmol) after precipitation from $CH_2Cl_2$ : di-*i*-propyl ether the title compound (17 mg) was obtained as a 70% pure product.
MS (ES+) m/z $[MH]^+ = 1213.3$.

Example 47

129

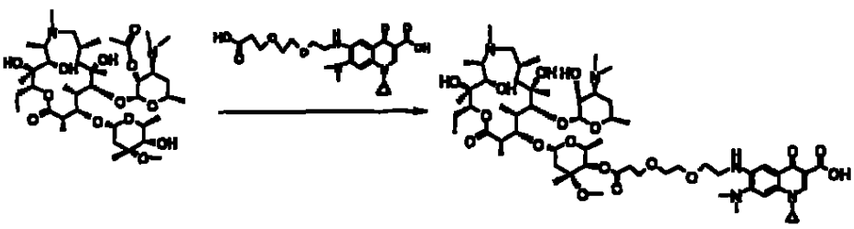
4''-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin



Using the procedure of Example 6, Intermediate 38 (1.1 g) and 2'-*O*-acetyl-azithromycin (2.0 g, 3 mmol)gave the title compound. Product was precipitated from EtAc : n-hexane yielding the title compound (230 mg).
MS (ES+) m/z $[MH_2]^{2+}$ = 583.4.

Example 48

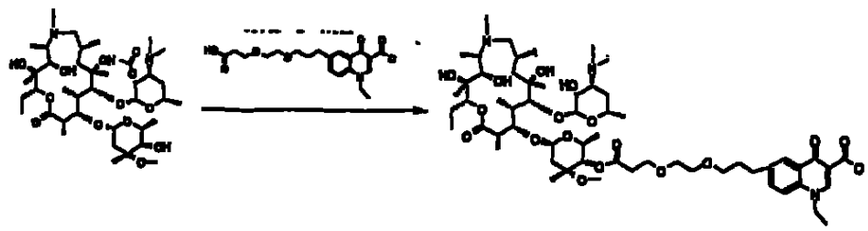
4''-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-7-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl) azithromycin



Using the procedure of Example 6, Intermediate 39 and 2'-*O*-acetyl-azithromycin (2.5 g, 3 mmol) gave the title compound. Product was precipitated from EtAc : n-hexane yielding the title compound (231 mg).
MS (ES+) m/z $[MH_2]^{2+}$ = 589.4.

Example 49

4''-O-(3-{2-[3-(3-carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin



Using the procedure of Example 6, Intermediate 42 (3,75 g, 0,0096 mol), 2'-*O*-acetyl-azithromycin (9,11 g, 0,012 mol), EDACxHCl (3.67 g, 0.019 mol)) and DMAP (2.35 g, 0.019 mol) gave the title compound. Product was purified by column chromatography (eluent $CH_2Cl_2$-MeOH-$NH_3$ = 90 : 9 : 1.5) and precipitated from EtOAc: n-hexane yielding the title compound (7 g).

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 1122,6 .

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO) δ: 9,03 (s, 1H); 8,18(d, 1H); 7,98(d, 1H); 7,83 (dd, 1H); 4,91 (d, 1H); 4,73 (dd, 1H); 4,59 (t, 2H); 4,55 (d, 1H); 4,43 (d, 1H); 4,33 (m, 1H); 4,17(dd, 1H); 3,66 (m, 1H); 3,64 (m, 2H); 3,50 (ov, 2H), 3,47 (ov, 1H); 3,45 (ov, 1H); 3,43 (ov, 2H); 3,38(t, 2H); 3,22 (s, 3H); 3,05 (dd, 1H); 2,81(t, 2H); 2,67 (ov, 1H); 2,67 (ov, 1H); 2,59(m, 2H); 2,40 (m, 1H); 2,35 (dd, 1H); 2,31 (d, 1H); 2,21 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,11 (t, 1H); 1,88 (ov, 1H); 1,85 (ov, 2H); 1,85 (ov, 1H); 1,78 (m, 1H); 1,66 (dd, 1H); 1,59 (m, 1H); 1,51(d, 1H); 1,42 (t, 3H); 1,37 (m, 1H); 1,27 (dd, 1H); 1,12 (s, 3H); 1,1 (s, 3H); 1,09 (ov, 1H); 1,08 (d, 3H); 1,07 (dd, 3H); 1,03 (d, 3H); 1,01 (s, 3H); 0,96 (d, 3H); 0,94 (d, 3H); 0,84 (d, 3H); 0,79 (t, 3H)

$^{13}$C-NMR (75 MHz, DMSO) δ: 177,44; 177,03; 170,92; 166,09; 148,46; 140,23; 137,35; 134,89; 125,45; 124,55; 118,03; 107,47; 102,02; 94,30; 82,66; 78,01; 77,34; 76,29; 74,87; 73,52; 72,40; 72,04; 70,45; 69,37; 69,66; 69,23; 68,61; 66,75; 66,09; 64,78; 62,16; 61,39; 48,79; 44,53; 41,59; 40,23; 35,66; 34,94; 34,24; 31,10; 30,99; 30,56; 27,31; 25,98; 22,00; 21,56; 20,88; 20,49; 17,64; 14,54; 10,88; 8,86; 6,67; 4,89.

**Example 50**

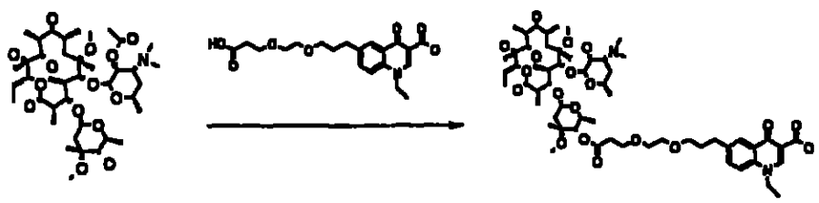
**4"-*O*-[3-[2-[3-(3-carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxyl-ethoxyl-propionyl]-azithromycin diacetate salt**

To a solution of Example 49 (150 mg, 0.134 mmol) in EtOAc (10 mL) acetic acid (0.017 mL, 0,29 mmol) was added under stirring at R.T. Precipitate occurred after addition of n-hexane (100 mL), it was filtered off yielding the titled product (135 mg).

131

**Example 51**

**4"-*O*-(3-{2-[3-(3-carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxyl-ethoxy]-propionyl)-6-*O*-methyl erythromycin A**

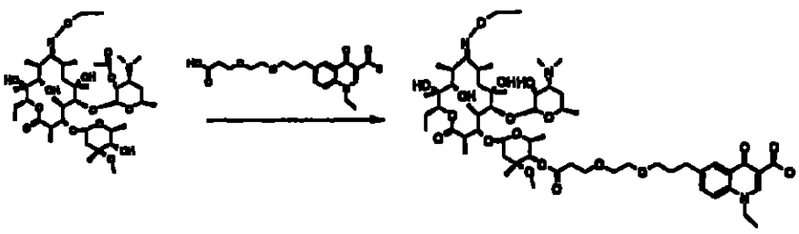


Using the procedure of Example 6, Intermediate 42 and 2'-*O*-acetyl-6-O-methyl erythromycin A gave the title compound. Product was precipitated from EtOAc: n-hexane yielding the title compound (112 mg).

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 1122.1.

**Example 52**

**9-Ethyloximino-4"-O-(3-{2-[3-(3-carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxyl-ethoxy]-propionyl)-erythromycin A**

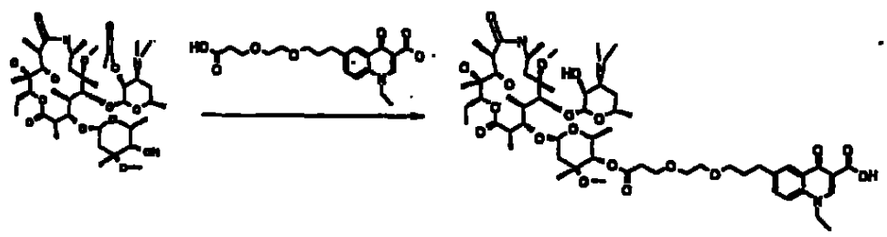


Using the procedure of Example 6, Intermediate 42 and 2'-*O*-acetyl-9-ethyloximinoerythromycin A gave the title compound. Product was precipitated from EtOAc: n-hexane yielding the title compound (106 mg).

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 1151.1.

**Example 53**

**4"-*O*-(3-{2-[3-(3-Carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxyl-ethoxy]-propionyl)-6-*O*-methyl-8a-aza-8a-homoerythromycin A**

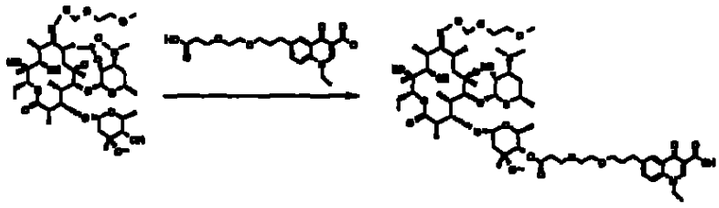


Using the procedure of Example 6, *Intermediate 42d and 2'-O-acetyl-6-O-methyl-8a-aza-8a-homoerythromycin A* gave the title compound. Product was precipitated from EtOAc: n-hexane yielding the title compound (60 mg).

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 1136.1.

**Example 54**

**4"-O-(3-[2-[3-(3-Carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxyl-ethoxy]-propionyl)-roxythromycin**

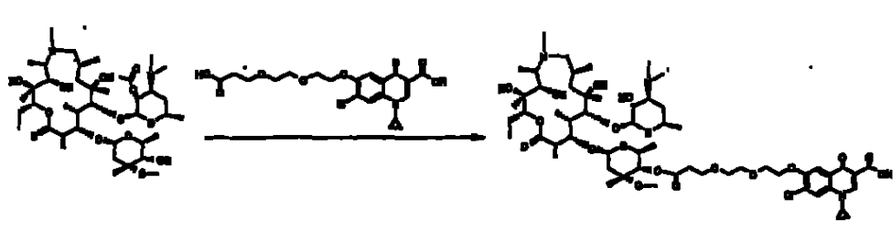


Using the procedure of Example 6, Intermediate 42 and 2'-*O*-acetyl-roxythromycin gave the title compound. Product was precipitated from EtOAc: n-hexane yielding the title compound (105.5 mg).

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 1210.68.

**Example 55**

**4"-*O*-(3-[2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yloxy)-ethoxyl-ethoxyl-propionyl)-azithromycin**

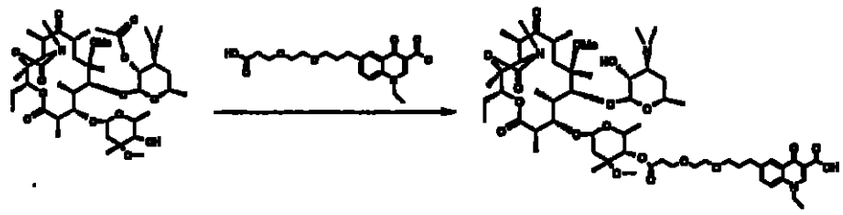


Using the procedure of Example 6, Intermediate 13 and 2'-*O*-acetyl-azithromycin gave the title compound. Product was purified by column chromatography (eluent: $CH_2Cl_2$ : MeOH: $NH_3$ = 90:9:0.5) yielding the title compound (61 mg).

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$ = 1169.9.

**Example 56**

**4"-O-{3-[2-[3-(3-Carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxyl-ethoxyl]-propionyl}-6-O-methyl-11-desoxy-11-(R)-methylamino-erythromycin A 11,12-carbamate**

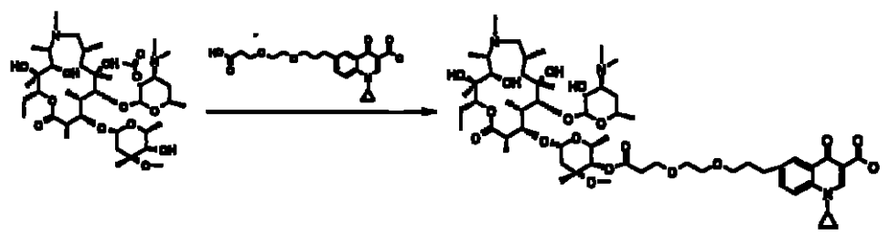


Using the procedure of Example 6, Intermediate 42 and 2'-*O*-acetyl-6-O-methyl-11-desoxy-11-(R)-methylamino-erythromycin A 11,12-carbamate reacted according to procedure in *J. Org. Chem.*, 1988, 53(10), 2340-5 gave the title compound. Product was precipitated from EtOAc: n-hexane yielding the title compound (181 mg).

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$ = 1161.3.

**Example 57**

**4"-O-{3-[2-[3-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxyl-ethoxyl-propionyl}-azithromycin**



Using the procedure of Example 6, Intermediate 44 (0.612 g, 1.5 mmol), and 2'-*O*-acetyl-azithromycin (1.4 g, 1.8 mmol), EDACxHCl (0.574 g, 3 mmol) and DMAP (0.367 g, 3

mmol) gave the title compound. Product was purified by column chromatography (eluent $CH_2Cl_2$-MeOH-$NH_3$ = 90 : 9 : 1.5) and precipitated from EtOAc: n-hexane yielding the title compound (640 mg).

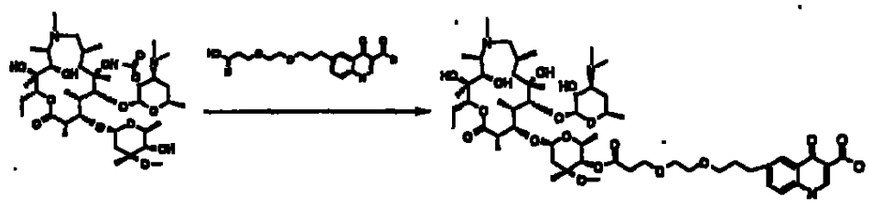
LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 1134.35.

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO) δ: 8,73 (s, 1H); 8,22 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 7,87 (dd, 1H); 4,91 (d, 1H); 4,74 (dd, 1H); 4,56 (d, 1H); 4,43 (d, 1H); 4,34 (m, 1H); 4,17 (dd, 1H); 3,84 (m, 1H); 3,69 (m, 1H); 3,66 (m, 2H); 3,47 (d, 1H); 3,43 (m, 1H); 3,38 (t, 2H); 3,33-3,37 (ov, 4H); 3,23 (s, 3H); 3,04 (t, 1H); 2,83 (t, 2H); 2,67 (m, 1H); 2,58 (t, 2H); 2,40 (m, 1H); 2,38 (d, 1H); 2,33 (d, 1H); 2,21 (s, 6H); 2,19 (s, 3H); 2,11 (t, 1H); 1,89 (m, 1H); 1,83-1,86 (ov, 3H); 1,78 (m, 1H); 1,67 (dd, 1H); 1,59 (m, 1H); 1,51 (s, 1H); 1,36 (m, 1H); 1,32 (m, 2H); 1,25 (m, 1H); 1,18 (m, 2H); 1,13 (s, 3H); 1,09 (d, 3H); 1,08 (d, 3H); 1,07-1,09 (ov, 1H); 1,03 (d, 3H); 1,01 (s, 6H); 0,95 (d, 3H); 0,94 (d, 3H); 0,85 (dd, 3H); 0,79 (t, 3H).

$^{13}$C-NMR (75 MHz, DMSO) δ: 177,72; 177,04; 170,93; 165,92; 147,97; 140,43; 139,36; 134,81; 124,92; 124,29; 118,42; 107,14; 102,04; 94,32; 82,69; 78,03; 77,39; 76,32; 74,91; 73,54; 72,43; 70,45; 69,67; 69,39; 69,24; 68,64; 66,77; 66,10; 64,81; 62,18; 61,39; 48,82; 44,55; 41,69; 41,61; 40,27; 35,79; 35,68; 34,96; 34,26; 31,05; 30,65; 30,15; 27,35; 26,01; 22,02; 21,58; 20,51; 20,19; 17,67; 17,64; 14,59; 10,89; 8,89; 7,48; 6,68.

**Example 58**

**4''-O-(3-{2-[3-(3-Carboxy-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxyl-ethoxyl-propionyl)-azithromycin**



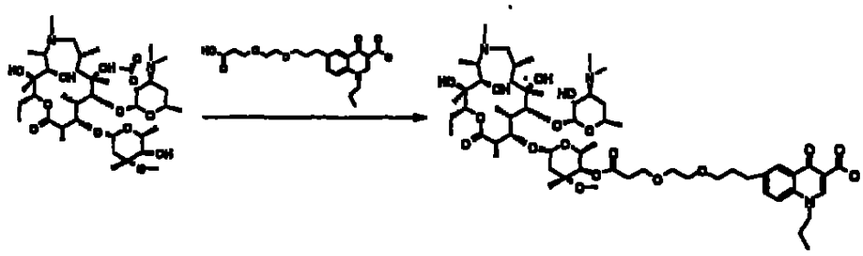
Using the procedure of Example 6, Intermediate 46 and 2'-*O*-acetyl-azithromycin gave the title compound. Product was precipitated from EtOAc: n-hexane yielding the title compound (170 mg).

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 1094.70.

**Example 59**

135

4''-O-[3-[2-[3-(3-Carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-ethoxy]-propionyl]-azithromycin.



Using the procedure of Example 6, Intermediate 48 and 2'-*O*-acetyl-azithromycin gave the title compound. Product was precipitated from EtOAc: n-hexane yielding the title compound (400 mg).

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 1136.42.

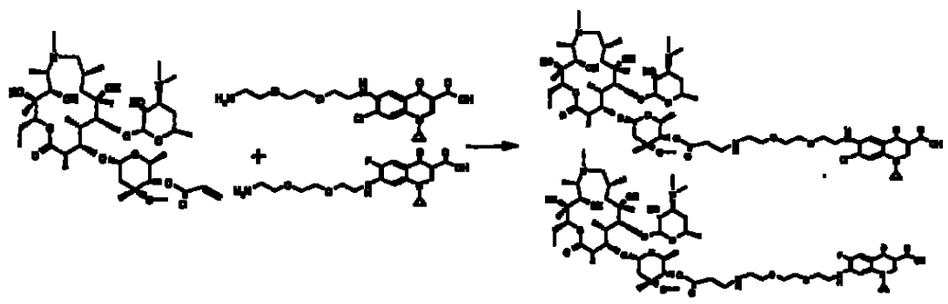
$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ: 9,02 (s, 1H); 8,18 (d, 1H); 7,98 (d, 1H); 7,82 (dd,1H); 4,95 (d, 1H); 4,75 (dd, 1H); 4,56 (t, 2H); 4,53 (d, 1H); 4,43 (d, 1H); 4,34 (m, 1H); 4,17 (d, 1H); 3,69 (m, 1H); 3,66 (t, 2h); 3,53-3,45 (ov, 4H); 3,47 (ov, 1H); 3,45 (ov, 1H); 3,38 (ov, 2H); 3,22 (s, 3H); 3,05 (dd, 1H); 2,81 (t, 2H); 2,67 (m, 2H); 2,58 (t, 2H); 2,41 (m, 1H); 2,34 (dbr, 1H); 2,28 (d, 1H); 2,22 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,12 (tbr, 1H); 1,88 ( ov, 1H); 1,86-1,80 (ov, 2H); 1,83 (ov, 1H); 1,77 (m, 1H); 1,67 (dd, 1H); 1,61 (m, 1H); 1,52 (d, 1H); 1,38 (m, 1H); 1,27 (ddbr, 1H); 1,12 (s, 3H); 1,09 (d, 6H); 1,05 (ov, 1H); 1,02 (d, 3H); 1,01 (s, 6H); 0,85 (d, 3H); 0,95 (d, 6H); 0,92 (t, 3H); 0,80 (t, 3H);

$^{13}$C-NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ: 177,64; 177,24; 171,13; 166,34; 149,02; 140,46; 137,76; 135,06; 125,63; 124,73; 118,38; 107,42; 102,21; 94,51; 82,86; 78,21; 77,57; 76,49; 75,06; 73,73; 72,62; 70,62; 70,62; 69,87; 69,58; 69,45; 68,80; 66,30; 65,00; 32,37; 61,65; 55,03; 49,01; 44,74; 41,8; 41,5; 40,42; 35,88; 35,15; 34,44; 31,21; 30,78; 30,32; 27,51; 26,18; 22,20; 21,76; 21,4; 21,09; 20,7; 17,86; 17,78; 14,78; 11,09; 10,65; 9,07; 6,89.

Example 60

4''-O-[3-(2-[2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy]-ethylamino)-propionyl]-azithromycin (A)

4''-O-[3-(2-[2-[2-(3-Carboxy-6-fluoro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-ylamino)-ethoxy]-ethoxy]-ethylamino)-propionyl]-azithromycin (B)



Using the procedure of Example 1, Intermediate 14 and mixture of Intermediates 28A and 28B gave the title compounds (85 mg) as a mixture of chloro and fluoro derivatives in a ratio 3:1.

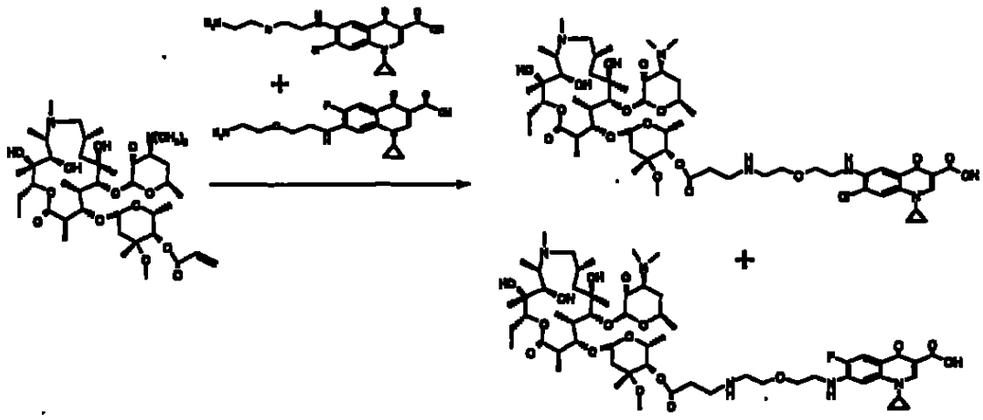
LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 1212.9 (Example 60A)

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 1196.4 (Example 60B)

**Example 61**

**4"-O-{3-[2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethylamino}-propionyl)-azithromycin (A)**

**4"-O-{3-[2-[2-(3-Carboxy-6-fluoro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-ylamino)-ethoxy]-ethylamino}-propionyl)-azithromycin (B)**



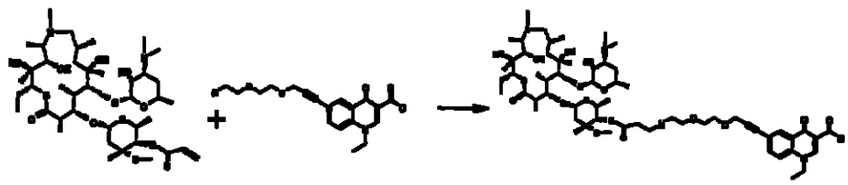
Using the procedure of Example 1, Intermediate 14 and mixture of Intermediates 30A and 30B gave the title compounds (81 mg) as a mixture of chloro and fluoro derivatives in a ratio 3:2.

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 1168.4 (Example 61A)

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$ = 1152.5 (Example 61B)

**Example 62**

**4"-O-[3-(2-[2-[3-(3-Carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-prop-2-ynyloxy]-ethoxy]-ethylamino)-propionyl]-azithromycin**

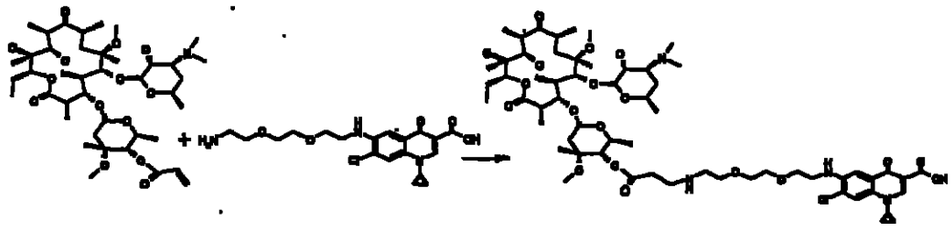


Using the procedure of Example 1, Intermediate 14 and Intermediates 49 gave the title compound (3 mg).

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$ = 1161.4.

**Example 63**

**4"-O-[3-(2-[2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy]-ethylamino)-propionyl]-6-O-methyl erythromycin A**

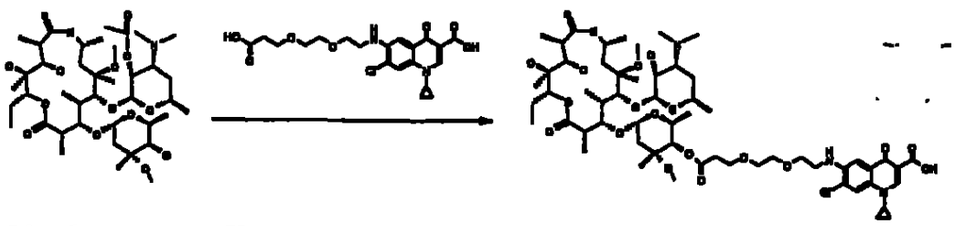


Using the procedure of Example 1, Intermediate 20 and Intermediates 28A gave the title compound (49 mg).

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$ = 1211.9.

**Example 64**

**4"-O-[3-(2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy]-propionyl)-6-O-methyl-8a-aza-8a-homoerythromycin A**

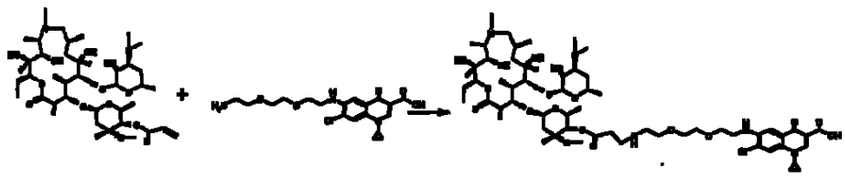


Using the procedure of Example 6, Intermediate 7 and 2'-*O*-acetyl-6-*O*-methyl-8a-aza-8a-homoerythromycin A gave the title compound. Product was precipitated from EtOAc: n-hexane yielding the title compound (85 mg).

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 1183.8.

**Example 65**

**4"-*O*-[3-(2-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-ethylamino)-propionyl]-azithromycin**

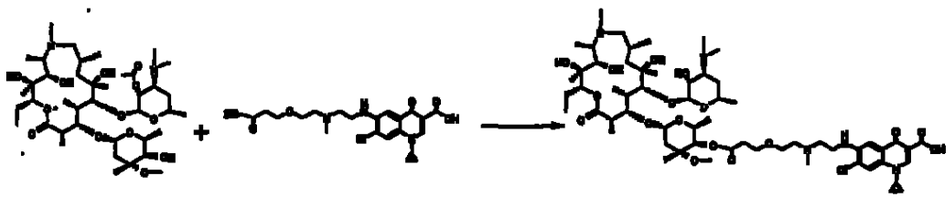


Using the procedure of Example 1, Intermediate 14 and Intermediates 28A gave the title compound (152 mg).

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 1212.9.

**Example 66**

**4"-*O*-[3-(2-{[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethyl]-methyl-amino}-ethoxy)-propionyl]-azithromycin**

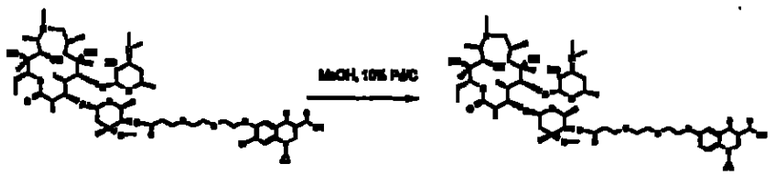


Using the procedure of Example 6, Intermediate 52 and 2'-*O*-acetyl-azithromycin gave the title compound. Product was precipitated from EtOAc: n-hexane yielding the title compound (50 mg).

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 1182.9.

**Example 67**

**4"-*O*-(3-[2-[2-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yloxy)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin**




Example 55 (80 mg, 0.068 mmol) was dissolved in 30 mL of methanol, 40 mg of 10 % Pd/C was added and the mixture was stired under $H_2$ pressure (5 bar) for 6 hours. The reaction mixture was filtrated and solvent evaporated in vacuum. Crude product was diluted in isopropylacetate

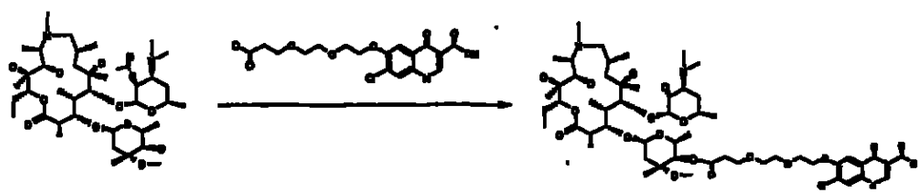
(8 mL) and extracted with aqueous $NaHCO_3$ (2x5 mL). Organic layer was evaporated in vacuum and crude product precipitated from EtOAc:n-hexane yielding 68 mg of the title product.

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 1136.6.

$^{13}$C-NMR(75 MHz, $CDCl_3$) δ: 178.9, 178.0, 171.4, 167.2, 157.3, 146.7, 135.8, 127.4, 125.0, 118.9, 108.1, 106.7, 102.3, 94.7, 83.2, 79.0, 77.8, 77.5, 74.3, 73.8, 73.6, 72.9, 71.0, 70.8, 70.6, 70.1, 69.5, 68.2, 67.9, 66.7, 65.6, 63.0, 62.5, 49.4, 45.2, 42.2, 42.1, 40.4, 36.3, 35.5, 35.2, 35.0, 29.0, 27.5, 26.8, 22.0, 21.9, 21.3, 21.2, 17.8, 16.2, 14.6, 11.3, 9.1, 8.3, 7.5,

**Example 68**

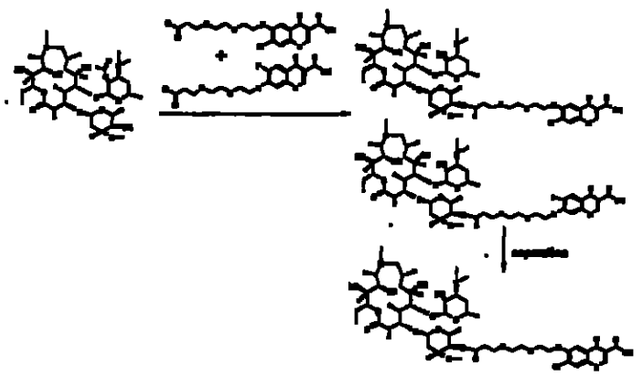
**4"-*O*-(3-[2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yloxy)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin**



Using the procedure of Example 6, Intermediate 54 and 2'-*O*-acetyl-azithromycin gave the title compound. Product was purified by column chromatography (eluent: $CH_2Cl_2$ : MeOH: $NH_3$ = 90:9:1.5) yielding the title compound (92 mg).
LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 1130.8.

**Example 69**

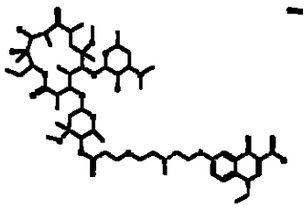
**4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin**



Using the procedure of Example 6, 2'-*O*-acetyl-azithromycin and mixture of Intermediate 56C and Intermediate 56D gave a mixture of chloro and fluoro compounds (670 mg). Purification by column chromatography (eluent: $CH_2Cl_2$ : MeOH: $NH_3$ = 90:9:1.5) yield 150 mg of the title compound.
LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$= 1129.8.

**Example 70**

**4"-O-{[6-({2-[(2-Aminoethyl)(methyl)amino]ethyl}thio)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid]propionyl}-6-*O*-methyl erythromycin A**

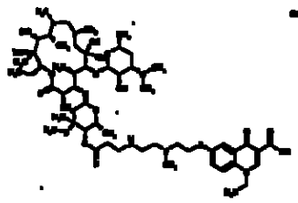


Using the procedure of Example 1, Intermediate 20 and Intermediate 57 gave the title compound in 43 % yield.

ESMS m/z $[MH]^+$= 1151.7.

**Example 71**

**4"-O-[[6-([2-[(2-Aminoethyl)(methyl)amino]ethyl]thio)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid]propionyl]-azithromycin**

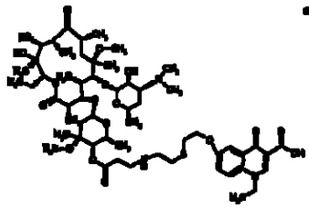


Using the procedure of Example 1, 4"-*O*-propenoyl-azithromycin and Intermediate 57 gave the title compound in 20 % yield.

ESMS m/z $[MH]^+$= 1152.8.

**Example 72**

**4"-O-[[6-([2-[(2-Aminoethyl)oxy]ethyl]oxy)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid]propionyl]-6-O-methyl erythromycin A**

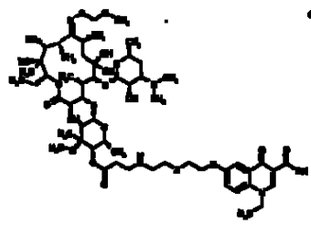


Using the procedure of Example 1, Intermediate 20 and Intermediate 59 gave the title compound in 62 % yield.

ESMS m/z $[MH]^+$= 1138.9.

**Example 73**

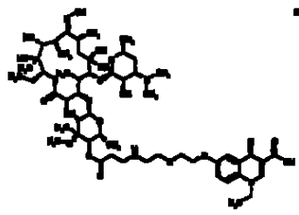
**4"-O-[[6-([2-[(2-Aminoethyl)oxy]ethyl]oxy)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid]propionyl]-O-(9E)-methoxymethyloximino erythromycin A**



Using the procedure of Example 1, Intermediate 63 and Intermediate 59 gave the title compound in 44 % yield.
BSMS m/z $[MH]^+$= 1184.2.

**Example 74**

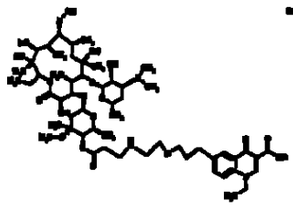
**4"-O-{[6-{[2-[(2-Aminoethyl)oxy]ethyl}oxy)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid]propionyl}-O-(9E)-hydroximino erythromycin A**



Using the procedure of Example 1, Intermediate 62 and Intermediate 59 gave the title compound in 48 % yield.
BSMS m/z $[MH]^+$= 1140.2.

**Example 75**

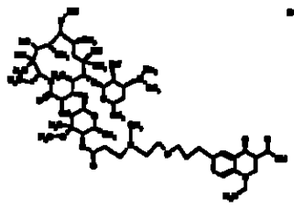
**4"-O-{[1-Ethyl-6-(3-{[2-Aminoethyl]oxy}propyl)-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid] }propionyl}-O-(9E)-hydroximino erythromycin A**



Using the procedure of Example 1, Intermediate 60 and Intermediate 62 gave the title compound in 52 % yield.
BSMS m/z $[MH]^+$= 1122.0.

Example 76

4"-O-{[1-Ethyl-6-(3-{[2-(methylamino)ethyl]oxy}propyl)-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid] propionyl}-O-(9E)-hydroximino erythromycin A

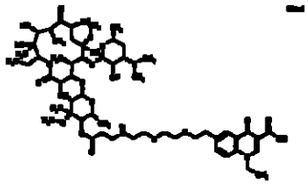


A solution of Example 75 (0.032 g, 0.049 mmol) dissolved in a mixture of chloroform (0.7 mL), 37% aqueous formaldehyde (7 uL) and formic acid (7 uL) was stirred at 60°C. After 4 h the mixture was cooled, evaporated and the residue subjected to chromatography over silica gel eluting with with 0 - 10% [9:1 methanol/20 M ammonia] in dichloromethane gave the title compound in 58 % yield.

ESMS m/z $[MH]^+$= 1137.0.

Example 77

4"-O-{[6-({2-[(2-aminoethyl)oxy]ethyl}oxy)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid]propionyl}-6-O-methylerythromycin A



Using the procedure of Example 1, Intermediate 61 and Intermediate 20 gave the title compound.

ESMS m/z $[MH]^+$= 1115.2.

Biological Data

The MIC (μg/ml) of test compounds against various organisms was determined including: *S. aureus* Smith ATCC 0329, *S. pneumoniae* 0541, *S. pyogenes* 0542, *E. faecalis* ATCC 0004, *H. influenzae* ATCC 0529, *M. catarrhalis* ATCC 0324.

Examples 3-8, 11, 14, 19, 20, 23, 24, 26, 27, 30-33, 35-38, 48, 49, 51, 55-57, 59, 62, 64 and 65 have an MIC ≤1 μg/ml against *S. aureus* Smith ATCC 0329, *S. pneumoniae* 0541, *S. pyogenes* 0542 and *E. faecalis* ATCC 0004.

Examples 3, 4, 8, 11, 14, 15, 19, 23, 24, 26, 27, 30-33, 35-38, 48, 49, 51, 55-57, 59, 62, 64 and 65 have an MIC ≤2 μg/ml against *H. influenzae* ATCC 0529 and *M. catarrhalis* ATCC 0324.

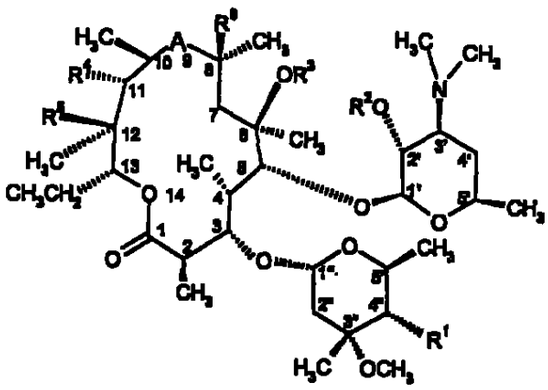
Examples 6, 8, 11, 19, 20, 30-33, 37, 49, 51, 52, 55-57, 59, 64 and 65 have an MIC ≤0.25 μg/ml against erythromycin resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*.

The application of which this description and claims forms part may be used as a basis for priority in respect of any subsequent application. The claims of such subsequent application may be directed to any feature or combination of features described herein. They may take the form of product, composition, process, or use claims and may include, by way of example and without limitation, the following claims:

145

CLAIMS

1. A compound of formula (I)



(I)

wherein

A is a bivalent radical selected from -C(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -N($R^7$)-$CH_2$-, -$CH_2$-N($R^7$)-, -CH($NR^8R^9$)- and -C(=$NR^{10}$)-;

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

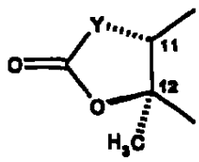
$R^2$ is hydrogen or a hydroxyl protecting group;

$R^3$ is hydrogen, $C_{1-4}$alkyl, or $C_{2-6}$alkenyl optionally substituted by 9 to 10 membered fused bicyclic heteroaryl;

$R^4$ is hydroxy, $C_{2-6}$alkenyloxy optionally substituted by 9 to 10 membered fused bicyclic heteroaryl, or $C_{1-6}$alkoxy optionally substituted by $C_{1-6}$alkoxy or -$O(CH_2)_eNR^7R^{12}$,

$R^5$ is hydroxy, or

$R^4$ and $R^5$ taken together with the intervening atoms form a cyclic group having the following structure:



wherein Y is a bivalent radical selected from $-CH_2-$, $-CH(CN)-$, $-O-$, $-N(R^{13})-$ and $-CH(SR^{13})-$;

$R^6$ is hydrogen or fluorine;

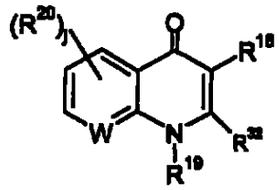
$R^7$ is hydrogen or $C_{1-6}$alkyl;

$R^8$ and $R^9$ are each independently hydrogen, $C_{1-6}$alkyl, $-C(=NR^{10})NR^{14}R^{15}$ or $-C(O)R^{14}$, or

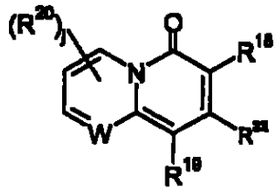
$R^8$ and $R^9$ together form $=CH(CR^{14}R^{15})_f$aryl, $=CH(CR^{14}R^{15})_f$heterocyclyl, $=CR^{14}R^{15}$ or $=C(R^{14})C(O)OR^{14}$, wherein the alkyl, aryl and heterocyclyl groups are optionally substituted by up to three groups independently selected from $R^{16}$;

$R^{10}$ is $-OR^{17}$, $C_{1-6}$alkyl, $-(CH_2)_g$aryl, $-(CH_2)_g$heterocyclyl or $-(CH_2)_hO(CH_2)_iOR^7$, wherein each $R^{10}$ group is optionally substituted by up to three groups independently selected from $R^{16}$;

$R^{11}$ is a heterocyclic group having the following structure:



or



$R^{12}$ is hydrogen or $C_{1-6}$alkyl;

$R^{13}$ is hydrogen or $C_{1-4}$alkyl substituted by a group selected from optionally substituted phenyl, optionally substituted 5 or 6 membered heteroaryl and optionally substituted 9 to 10 membered fused bicyclic heteroaryl;

$R^{14}$ and $R^{15}$ are each independently hydrogen or $C_{1-6}$alkyl;

$R^{16}$ is halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, azido, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, $-OC(O)OR^{21}$, $-NR^{22}C(O)R^{23}$, $-C(O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}R^{23}$, hydroxy, $C_{1-6}$alkyl, $-S(O)_kC_{1-6}$alkyl, $C_{1-6}$alkoxy, $-(CH_2)_m$aryl or $-(CH_2)_m$heteroaryl, wherein the alkoxy group is optionally substituted by up to three groups independently selected from $-NR^{14}R^{15}$, halogen and $-OR^{14}$, and the aryl and heteroaryl groups are optionally substituted by up to five groups independently selected from halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, azido, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{24}$, $-OC(O)OR^{24}$, $-NR^{25}C(O)R^{26}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{25}R^{26}$, hydroxy, $C_{1-6}$alkyl and $C_{1-6}$alkoxy;

$R^{17}$ is hydrogen, $C_{1-6}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, $C_{3-6}$alkenyl or a 5 or 6 membered heterocyclic group, wherein the alkyl, cycloalkyl, alkenyl and heterocyclic groups are optionally substituted by up to three substituents independently selected from optionally substituted 5 or 6 membered heterocyclic group, optionally substituted 5 or 6 membered heteroaryl, $-OR^{27}$, $-S(O)_nR^{27}$, $-NR^{27}R^{28}$, $-CONR^{27}R^{28}$, halogen and cyano;

$R^{18}$ is hydrogen, $-C(O)OR^{29}$, $-C(O)NHR^{29}$, $-C(O)CH_2NO_2$, or $-C(O)CH_2SO_2R^7$;

$R^{19}$ is hydrogen; $C_{1-4}$alkyl optionally substituted by hydroxy, cyano, $NH_2$, $-NH(C_{1-4}$alkyl) or $-N(C_{1-4}$alkyl)$_2$; $C_{2-4}$alkenyl optionally substituted by hydroxy, cyano, $NH_2$, $-NH(C_{1-4}$alkyl) or $-N(C_{1-4}$alkyl)$_2$; $C_{1-4}$alkoxy, $C_{3-7}$cycloalkyl, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$alkyl) or $-N(C_{1-4}$alkyl)$_2$; $(C_{1-4}$alkyl)OC(O)N($C_{1-4}$alkyl) or optionally substituted phenyl or benzyl;

$R^{20}$ is halogen, $C_{1-4}$alkyl, $C_{1-4}$thioalkyl, $C_{1-4}$alkoxy, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$alkyl) or $-N(C_{1-4}$alkyl)$_2$;

$R^{21}$ is hydrogen, $C_{1-10}$alkyl, $-(CH_2)_p$aryl or $-(CH_2)_p$heteroaryl;

$R^{22}$ and $R^{23}$ are each independently hydrogen, $-OR^{14}$, $C_{1-6}$alkyl, $-(CH_2)_q$aryl or $-(CH_2)_q$heterocyclyl;

$R^{24}$ is hydrogen, $C_{1-10}$alkyl, $-(CH_2)_r$aryl or $-(CH_2)_r$heteroaryl;

$R^{25}$ and $R^{26}$ are each independently hydrogen, $-OR^{14}$, $C_{1-6}$alkyl, $-(CH_2)_s$aryl or $-(CH_2)_s$heterocyclyl;

$R^{27}$ and $R^{28}$ are each independently hydrogen, $C_{1-4}$alkyl or $C_{1-4}$alkoxy$C_{1-4}$alkyl;

$R^{29}$ is hydrogen or $C_{1-6}$alkyl optionally substituted by up to three groups independently selected from halogen, $C_{1-4}$alkoxy, $-OC(O)C_{1-6}$alkyl and $-OC(O)OC_{1-6}$alkyl, $-(CH_2)_q$heterocyclyl, $-(CH_2)_q$heteroaryl, $-(CH_2)_q$aryl, or $-(CH_2)_qC_{3-7}$cycloalkyl;

$R^{30}$ is hydrogen, $C_{1-4}$alkyl, $C_{3-7}$cycloalkyl, optionally substituted phenyl or benzyl, acetyl or benzoyl;

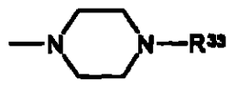
$R^{31}$ is hydrogen or $R^{20}$, or $R^{31}$ and $R^{19}$ are linked to form the bivalent radical $-O(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_t-$;$-NR^7(CH_2)_a-$, $-OCH_2NR^7-$, $-SCH_2NR^7-$, $-CH_2NR^7CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2SCH_2-$, $-(CH_2)_aNR^7-$;

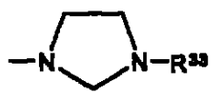
$R^{32}$ is hydrogen, or $R^{32}$ and $R^{19}$ are linked to form the bivalent radical selected from the group $-S(CH_2)_b-$, $-N(R^7)(CH_2)_b-$, and $-O(CH_2)_b-$;

$R^{33}$ is $C_{1-8}$alkyl, $C_{2-6}$alkenyl or $C_{2-6}$alkynyl;

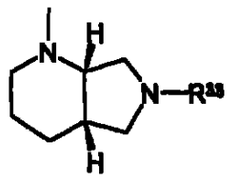
X is $-U(CH_2)_vB(CH_2)_vD-$, $-U(CH_2)_vB-R^{33}-$, $-U(CH_2)_vB(CH_2)_vD(CH_2)_vE-$, or $-U(CH_2)_vB(CH_2)_vD-R^{33}-$

or X is a group selected from:





and



U, B, D and E are *independently* divalent radicals selected from $-N(R^{30})-$, $-O-$, $-S(O)_z-$, $-N(R^{30})C(O)-$, $-C(O)N(R^{30})-$ and $-N[C(O)R^{30}]-$;

W is $-C(R^{31})-$ or a nitrogen atom;

a is 1 or 2

b is an integer from 1 to 3;

d is an integer from 1 to 5;

e is an integer from 2 to 4;

f, g, h, m, p, q, r and s are each independently integers from 0 to 4;

i is an integer from 1 to 6;

j, k, n and z are each independently integers from 0 to 2;

t is 2 or 3;

v is an integer from 1 to 8;

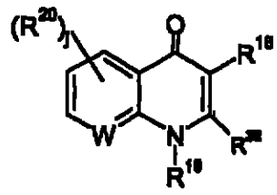
and pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein A is -C(O)- or -N($R^7$)-$CH_2$-.

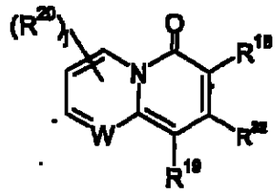
3. A compound according to claim 1 or claim 2 wherein d is 2.

4. A compound according to any one of the preceding claims wherein v is 2.

5. A compound according to any one of the preceding claims wherein $R^{11}$ is a heterocyclic group of the following formula:



or



wherein the heterocyclic is linked in the 6 or 7 position and j, $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$ and $R^{32}$ are as defined in claim 1.

6. A compound according to claim 5 wherein $R_{19}$ is a $C_{1-4}$alkyl or a $C_{3-7}$cycloalkyl.

7. A compound according to claim 5 or claim 6 wherein $R_{32}$ is H.

8. A compound according to any one of claims 5 – 7 wherein $R_{11}$ is $-C(O)OR^{29}$.

9. A compound according to any one of the preceding claims wherein $R_3$ is hydrogen, $R_4$ is hydroxy, and $R_5$ is hydroxy.

10. A compound according to any one of the preceding claims wherein X is $-U(CH_2)_vB(CH_2)_vD-$ or $-U(CH_2)_vB-R^{33}-$.

11. A compound according to claim 10 wherein U is –O- and B is –O-.

12. A compound according to claim 1 as defined in any one of Examples 1 to 77, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

13. A compound selected from:
4"-*O*-(3-{4-[3-(3-Ethoxycarbonyl-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-prop-2-ynyl]-piperazin-1-yl}-propionyl)-azithromycin,
4"-*O*-(3-{4-[3-(3-Ethoxycarbonyl-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-propionyl)-azithromycin,
4"-*O*-(3-{4-[3-(3-Ethoxycarbonyl-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-prop-2-ynyl]-piperazin-1-yl}-propionyl)-6-*O*-methyl-erythromycin A,
4"-*O*-(3-{4-[3-(3-Ethoxycarbonyl-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-prop-2-ynyl]-piperazin-1-yl}-propionyl)-11-*O*-methyl-azithromycin,
4"-*O*-(3-{4-[3-(3-Ethoxycarbonyl-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyl]-piperazin-1-yl}-propionyl)-11-*O*-methyl-azithromycin,
4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-roxythromycin,
4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-6-*O*-methyl-erythromycin A,

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4"-O-(3-{2-[2-(3-carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-11-O-methyl-azithromycin,

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4"-*O*-(2-{3-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yloxy)-ethoxy]-propionylamino}-acetyl)-azithromycin 11,12-cyclic carbonate,

4"-*O*-(2-{3-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-propionylamino}-acetyl)-azithromycin 11,12-cyclic carbonate,

4"-*O*-(2-{3-[2-(3-Carboxy-6-fluoro-1-cyclopropyl-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-ylamino)-ethoxy]-propionylamino}-acetyl)-azithromycin 11,12-cyclic carbonate,

4"-*O*-[2-(3-{2-[2-(3-Carboxy-6-fluoro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionylamino)-acetyl]-azithromycin 11,12-cyclic carbonate,

4"-*O*-[2-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionylamino)-acetyl]-azithromycin 11,12-cyclic carbonate,

4"-*O*-[2-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionylamino)-acetyl]-azithromycin,

4"-*O*-{2-[3-({2-[3-(6-Ethoxycarbonyl-7-oxo-2,3-dihydro-1H,7H-pyrido[3,2,1-ij]quinolin-9-yl)-prop-2-ynylamino]-ethyl}-propyl-amino)-propionylamino]-acetyl}-azithromycin,

4"*O*-{2-[3-({2-[3-(6-Ethoxycarbonyl-7-oxo-2,3-dihydro-1H,7H-pyrido[3,2,1-ij]quinolin-9-yl)-propylamino]-ethyl}-propyl-amino)-propionylamino]-acetyl}-azithromycin,

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-9(*E*)-ethoxyimino-erythromycin A,

4"-*O*-[3-(2-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-ethylamino)-propionyl]-6-*O*-methyl-erythromycin A,

4"-*O*-[3-(2-{2-[2-(3-Carboxy-6-fluoro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-ethylamino)-propionyl]-6-*O*-methyl-erythromycin A,

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethylamino}-propionyl)-6-*O*-methyl-erythromycin A,

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-6-fluoro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-ylamino)-ethoxy]-ethylamino}-propionyl)-6-*O*-methyl-erythromycin A,

4"-*O*-(3-{2-[2-(10-Carboxy-9-oxo-3,4-dihydro-2H,9H-1-oxa-4a-aza-phenanthren-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

11-O-Methyl-4''-O-(3-{2-[3-(3-Carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-prop-2-ynyloxy]-ethylamino}-propionyl)-azithromycin,

11-O-Methyl-4''-O-(3-{2-[3-(3-Carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-ethylamino}-propionyl)-azithromycin,

4''-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-6-fluoro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin A,

4''-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-6-*O*-methyl-erythromycin A 11,12-cyclic carbamate,

4''-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-6-fluoro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-6-*O*-methyl-erythromycin A,

4''-O-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4''-O-(3-{2-[2-(3-Carboxy-6-fluoro-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-7-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4''-O-(3-{2-[2-(3-Carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4''-O-(3-{2-[2-(3-carboxy-7-chloro-1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4''-O-(3-{2-[2-(6-Carboxy-7-oxo-2,3-dihydro-1H,7H-pyrido[3,2,1-ij]quinolin-9-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4''-O-(3-{2-[2-(6-Carboxy-7-oxo-2,3-dihydro-1H,7H-pyrido[3,2,1-ij]quinolin-9-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-6-*O*-methyl-erythromycin A,

4''-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)- 6-*O*-propyl-erythromycin A,

4''-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-yloxy)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4''-*O*-(3-{2-[3-(3-carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-prop-2-ynyloxy]-ethylamino}-propionyl)-6-*O*-methyl-erythromycin A,

4''-*O*-(3-{2-[3-(3-Carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-ethylamino}-propionyl)-6-*O*-methyl-erythromycin A,

4''-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-yloxy)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-6-*O*-methyl-erythromycin A,

4''-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-yloxy)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-9-ethyloximino-6-*O*-methyl-erythromycin A,

4''-*O*-[3-{2-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-ethylamino)-propionyl]-9-(1-isopropoxy-cyclohexyl)oximino-erythromycin A,

4''-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-9-(1-isopropoxy-cyclohexyl)oximino-erythromycin A,

4''-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-yloxy)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-9-(1-isopropoxy-cyclohexyl)oximino-erythromycin A,

4''-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-9-oxime erythromycin A,

4''-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-yloxy)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-9-oxime erythromycin A,

4''-*O*-[3-{2-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-ethylamino)-propionyl]-9-oxime erythromycin A,

4''-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4''-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-7-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl) azithromycin,

4''-O-(3-{2-[3-(3-carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4''-O-(3-{2-[3-(3-carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-ethoxy}-propionyl)-6-O-methyl erythromycin A,

9-Ethyloximino-4''-O-(3-{2-[3-(3-carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-ethoxy}-propionyl)-erythromycin A,

4''-O-(3-{2-[3-(3-Carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-ethoxy}-propionyl)-6-O-methyl-8a-aza-8a-homoerythromycin A,

4''-O-(3-{2-[3-(3-Carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-ethoxy}-propionyl)-roxythromycin,

4''-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yloxy)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4''-O-(3-{2-[3-(3-Carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-ethoxy}-propionyl)-6-O-methyl-11-desoxy-11-(R)-methylamino-erythromycin A 11,12-carbamate,

4''-O-(3-{2-[3-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4"-O-(3-{2-[3-(3-Carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4"-O-(3-{2-[3-(3-Carboxy-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4"-O-[3-(2-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-ethylamino)-propionyl]-azithromycin,

4"-O-[3-(2-{2-[2-(3-Carboxy-6-fluoro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-ethylamino)-propionyl]-azithromycin,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethylamino}-propionyl)-azithromycin,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxy-6-fluoro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-7-ylamino)-ethoxy]-ethylamino}-propionyl)-azithromycin,

4"-O-[3-(2-{2-[3-(3-Carboxy-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-prop-2-ynyloxy]-ethoxy}-ethylamino)-propionyl]-azithromycin,

4"-*O*-[3-(2-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-ethylamino)-propionyl]-6-*O*-methyl erythromycin A,

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-6-*O*-methyl-8a-aza-8a-homoerythromycin A,

4"-*O*-[3-(2-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-ethylamino)-propionyl]-azithromycin,

4"-*O*-[3-(2-{[2-(3-Carboxy-7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethyl]-methyl-amino}-ethoxy)-propionyl]-azithromycin,

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yloxy)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yloxy)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4"-*O*-(3-{2-[2-(3-Carboxy-7-chloro-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylamino)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl)-azithromycin,

4"-O-{[6-({2-[(2-Aminoethyl)(methyl)amino]ethyl}thio)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid]propionyl}-6-*O*-methylerythromycin A,

4"-O-{[6-({2-[(2-Aminoethyl)(methyl)amino]ethyl}thio)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid]propionyl}-azithromycin,

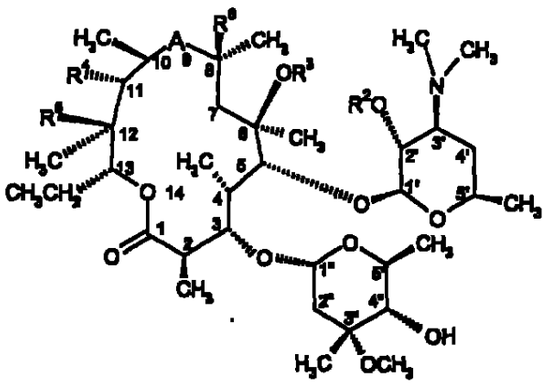
4"-O-{[6-({2-[(2-Aminoethyl)oxy]ethyl}oxy)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid]propionyl}-6-O-methylerythromycin A,

4"-O-{[6-({2-[(2-Aminoethyl)oxy]ethyl}oxy)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid]propionyl}-O-(9E)-methoxymethyloximino erythromycin A,
4"-O-{[6-({2-[(2-Aminoethyl)oxy]ethyl}oxy)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid]propionyl}-O-(9E)-hydroximino erythromycin A,
4"-O-{[1-Ethyl-6-(3-{[2-Aminoethyl]oxy}propyl)-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid] ]propionyl}-O-(9E)-hydroximino erythromycin A,
4"-O-{[1-Ethyl-6-(3-{[2-(methylamino)ethyl]oxy}propyl)-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid] ]propionyl}-O-(9E)-hydroximino erythromycin A, and
4"-O-{[6-({2-[(2-aminoethyl)oxy]ethyl}oxy)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid]propionyl}-6-O-methylerythromycin A,

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

14. A process for the preparation of a compound as claimed in claim 1 which compriaes:

a) reacting a compound of formula (II)



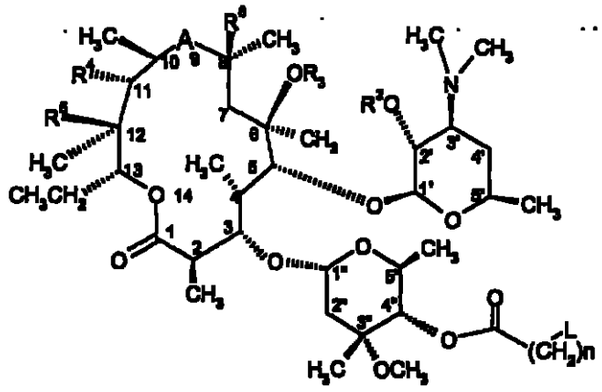
(II)

$HOC(O)(CH_2)_dX^aR^{11a}$

(III)

with a suitable activated derivative of the acid (III), wherein $X^a$ and $R^{11a}$ are X and $R^{11}$ as defined in claim 1 or groups convertible to X and $R^{11}$, to produce a compound of formual (I) wherein d is an integer from 1 to 5;

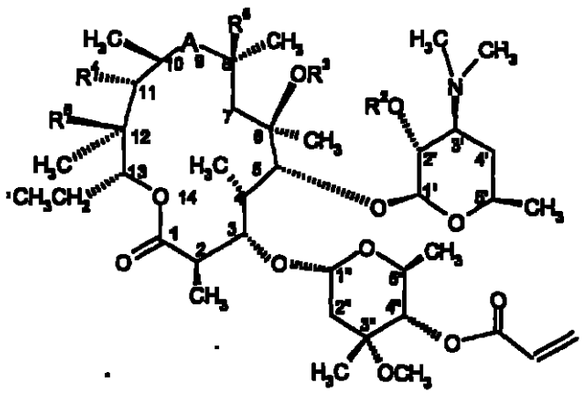
b) reacting a compound of formula (V)



(V)

with a compound of formula $X^aR^{11a}$ (IV), wherein $R^{11a}$ is $R^{11}$ as defined in claim 1 or a group convertible to $R^{11}$ and $X^a$ is $-U(CH_2)_vB-$ or a group convertible to $-U(CH_2)_vB-$ in which U is $-N(R^{30})-$, and L is suitable leaving group, to produce a compound of formula (I) wherein U is $-N(R^{30})-$; or

o) reacting a compound of formula (VII), with a compound of formula $X^aR^{11a}$ (IV),



(VII)

wherein $R^{11a}$ is $R^{11}$ as defined in claim 1 or a group convertible to $R^{11}$, and $X^a$ is $-U(CH_2)_vB-$ or a group convertible to $-U(CH_2)_vB-$ in which U is $-N(R^{30})-$, to produce a

compound of formula (I) wherein d is 2 and U is -N($R^{30}$)-, and thereafter, if required, subjecting the resulting compound to one or more of the following operations:

i) removal of the protecting group $R^2$,

ii) conversion of $X^aR^{11a}$ to $XR^{11}$,

iii) conversion of $B^aR^{11a}$ to $BR^{11}$, and

iv) conversion of the resultant compound of formula (I) into a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

15. A compound as claimed in any one of claims 1 to 13 for use in therapy.

16. The use of a compound as claimed in any one of claims 1 to 13 in the manufacture of a medicament for use in the treatment or prophylaxis of systemic or topical microbial infections in a human or animal body.

17. The use of a compound as claimed in any one of claims 1 to 13 for use in the treatment or prophylaxis of systemic or topical microbial infections in a human or animal body.

18. A method for the treatment of the human or non-human animal body to combat microbial infection comprising administration to a body in need of such treatment of an effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 13.

19. A pharmaceutical composition comprising at least one compound as claimed in any one of claims 1 to 13 in association with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent and/or carrier.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2005/001186

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07H17/08 A61K31/7048

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07H A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | WO 03/042228 A (GLAXO GROUP LIMITED; PLIVA D.D; ALIHODZIC, SULEJMAN; ANDREOTTI, DANIEL) 22 May 2003 (2003-05-22) the whole document | 1-19 |
| P,X | WO 2004/101585 A (GLAXO GROUP LIMITED; PLIVA - ISTRAZIVACKI INSTITUT D.O.O; ALIHODZIC, S) 25 November 2004 (2004-11-25) the whole document | 1-19 |
| P,X | WO 2004/101587 A (GLAXO GROUP LIMITED; PLIVA - ISTRAZIVACKI INSTITUT D.O.O; ALIHODZIC, S) 25 November 2004 (2004-11-25) the whole document | 1-19 |

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
'E' earlier document but published on or after the international filing date
'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
'&' document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 21 September 2005 | 28/09/2005 |

| Name and mailing address of the ISA | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | Klein, D |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2005/001186

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| P,X | WO 2004/101589 A (GLAXO GROUP LIMITED; BERGE, JOHN, MICHAEL; FORREST, ANDREW, KEITH; JAR) 25 November 2004 (2004-11-25) the whole document | 1-19 |
| P,X | WO 2004/039822 A (GLAXO GROUP LIMITED; BERGE, JOHN, MICHAEL; FRYDRYCH, CATHERINE, SIMONE) 13 May 2004 (2004-05-13) the whole document | 1-19 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2005/001186

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|---|---|---|---|---|---|
| WO 03042228 | A | 22-05-2003 | BR 0214132 A | | 14-09-2004 |
| | | | CA 2466975 A1 | | 22-05-2003 |
| | | | CN 1612888 A | | 04-05-2005 |
| | | | EP 1453846 A1 | | 08-09-2004 |
| | | | HU 0402225 A2 | | 28-02-2005 |
| | | | JP 2005515978 T | | 02-06-2005 |
| | | | US 2005080025 A1 | | 14-04-2005 |
| WO 2004101585 | A | 25-11-2004 | NONE | | |
| WO 2004101587 | A | 25-11-2004 | NONE | | |
| WO 2004101589 | A | 25-11-2004 | NONE | | |
| WO 2004039822 | A | 13-05-2004 | AU 2003293635 A1 | | 25-05-2004 |
| | | | EP 1558625 A2 | | 03-08-2005 |

16/261

# MACROLIDOS ASOCIADOS A ESTER UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES MICROBIANAS

## CAMPO DE LA INVENCION

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

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

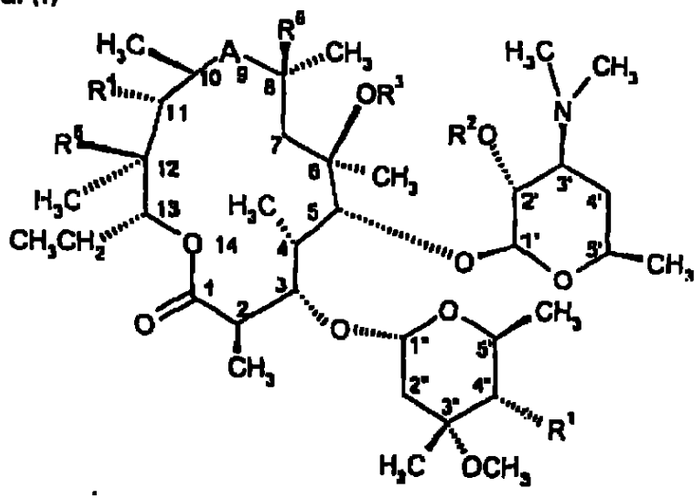
Se sabe que los agentes antibacterianos tipo macrólido son útiles en el tratamiento o prevención de infecciones bacterianas. No obstante, el surgimiento de cepas bacterianas resistentes a macrólido ha resultado en la necesidad de desarrollar nuevos compuestos de macrólido. Por ejemplo, EP 0 895 999 describe derivados modificados en la posición 4" del anillo de macrólido que tienen actividad antibacterial.

De conformidad con la presente invención, los inventores han encontrado actualmente macrólidos novedosos de 14 y 15 miembros sustituidos en la posición 4" los cuales también tienen actividad antimicrobial.

162
262

## BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Por lo tanto, la presente invención provee compuestos de fórmula general (I)



(I)

en donde

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

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

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

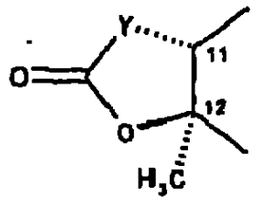
$R^3$ es hidrógeno, alquilo de $C_{1-4}$, o alquenilo de $C_{3-6}$ opcionalmente sustituido por heteroarilo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros;

$R^4$ es hidroxi, alqueniloxi de $C_{2-6}$ opcionalmente sustituido por heteroarilo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros, o alcoxi de $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido por alcoxi de $C_{1-6}$ o -O($CH_2$)$_e$N$R^7R^{12}$,

163
205

$R^5$ es hidroxi, o

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




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

$R^6$ es hidrógeno o flúor;

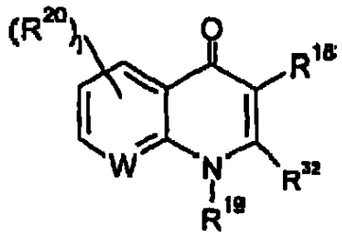
$R^7$ es hidrógeno o alquilo de $C_{1-6}$;

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

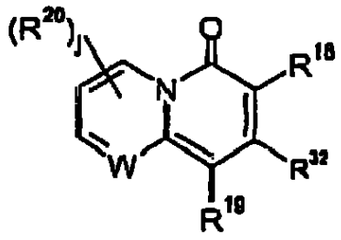
$R^8$ y $R^9$ juntos forman $=CH(CR^{14}R^{15})_f$arilo, $=CH(CR^{14}R^{15})_f$heterociclilo, $=CR^{14}R^{15}$ o $=C(R^{14})C(O)OR^{14}$, en donde los grupos alquilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituido por hasta tres grupos independientemente seleccionados a partir de $R^{16}$;

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

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



o



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

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

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

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

de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{24}$, $-OC(O)OR^{24}$, $-NR^{25}C(O)R^{26}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{25}R^{26}$, hidroxi, alquilo de $C_{1-6}$ y alcoxi de $C_{1-6}$;

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

$R^{18}$ es hidrógeno, $-C(O)OR^{29}$, $-C(O)NHR^{29}$, $-C(O)CH_2NO_2$, o $-C(O)CH_2SO_2R^7$;

$R^{19}$ es hidrógeno, alquilo de $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido por hidroxi, ciano, $NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-4}$) o -N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$; alquenilo de $C_{2-4}$ opcionalmente sustituido por hidroxi, ciano, $NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-4}$) o -N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$; alcoxi de $C_{1-4}$, cicloalquilo de $C_{3-7}$, $-NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-4}$) o -N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$; (alquilo de $C_{1-4}$)OC(O)N(alquilo de $C_{1-4}$) o fenilo opcionalmente sustituido o bencilo;

$R^{20}$ es halógeno, alquilo de $C_{1-4}$, tioalquilo de $C_{1-4}$, alcoxi de $C_{1-4}$, $-NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-4}$) o -N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$;

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

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

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

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

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

$R^{29}$ es hidrógeno o alquilo de $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido por hasta tres grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, alcoxi de $C_{1-4}$, $-OC(O)$alquilo de $C_{1-6}$ y $-OC(O)OC$alquilo de $C_{1-6}$, $-(CH_2)_q$heterociclilo, $-(CH_2)_q$heteroarilo, $-(CH_2)_q$arilo, o $-(CH_2)_q$cicloalquilo de $C_{3-7}$;

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

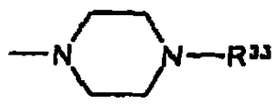
$R^{31}$ es hidrógeno o $R^{20}$, o $R^{31}$ y $R^{19}$ están asociados para formar el radical bivalente $-O(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_t-$; $-NR^7(CH_2)_a$, $-OCH_2NR^7-$, $-SCH_2NR^7-$, $-CH_2NR^7CH^2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2SCH_2-$, $-(CH_2)_aNR^7-$;

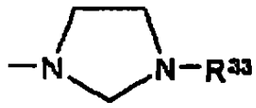
$R^{32}$ es hidrógeno, o $R^{32}$ y $R^{19}$ están asociados para formar el radical bivalente seleccionado a partir del grupo, $-S(CH_2)_b-$, y $N(R_7)(CH_2)_b-$, $-O(CH_2)_b-$;

$R^{33}$ es alquilo de $C_{1-6}$, alquenilo de $C_{2-6}$ o alquinilo de $C_{2-6}$;

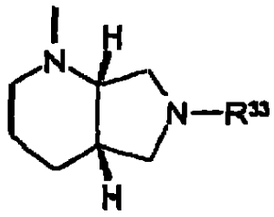
X es $-U(CH_2)_vB(CH_2)_vD-$, $-U(CH_2)_vB(CH_2)_vD(CH_2)_vE-$, $-U(CH_2)_vB-R^{33}-$, o $U(CH_2)_vB(CH_2)_vD-R^{33}-$;

o X es un grupo seleccionado a partir de:





y



U, B, D y E son independientemente radicales divalentes seleccionados a partir de $-N(R^{30})-$, $-O-$, $-S(O)_z-$, $-N(R^{30})C(O)-$, $-C(O)N(R^{30})-$ y $-N[C(O)R^{30}]-$;

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

a es 1 ó 2

b es un entero de 1 a 3;

d es un entero de 1 a 5;

e es un entero de 2 a 4;

f, g, h, m, p, q, r y s son cada uno independientemente enteros de 0 a 4;

i es un entero de 1 a 6;

j, k, n y z son cada uno independientemente enteros de 0 a 2;

t es 2 ó 3;

v es un entero de 1 a 8 independientemente seleccionado cada vez que se presenta;

y derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables.

## DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

El término "farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en la presente invención significa un compuesto el cual es adecuado para uso farmacéutico. Las sales y solvatos de compuestos de la invención los cuales son adecuados para uso en medicina son aquellos en donde el contraión o solvente asociado es farmacéuticamente aceptable. No obstante, las sales y solvatos que no tienen contraiones farmacéuticamente aceptables o solventes asociados se encuentran dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para uso como intermediarios en la preparación de otros compuestos de la invención y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

El término "derivado farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en la presente invención significa cualquier sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, por ejemplo éster, de un compuesto de la invención, el cual después de la administración al recipiente es capaz de proveer (directamente o indirectamente) un compuesto de la invención, o un metabolito activo o residuo del mismo. Dichos derivados se reconocen por aquellos expertos en la técnica, sin llevar a cabo experimentación. No obstante, se hace referencia a las enseñanzas de Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5a edición, Vol 1: Principles and Practice, el

cual se incorpora en la presente invención como referencia hasta el grado de las enseñanzas de dichos derivados. Los derivados farmacéuticamente aceptables preferidos son sales, solvatos, ésteres, carbamatos y ésteres de fosfato. Los derivados farmacéuticamente aceptables particularmente preferidos son sales, solvatos y ésteres. Los derivados farmacéuticamente aceptables más preferidos son sales y ésteres.

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

Típicamente, una sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar fácilmente mediante el uso de un ácido o base deseada como sea apropiado. La sal se puede precipitar a partir de la solución y se puede recolectar mediante filtración o se puede recuperar mediante evaporación del solvente. Por ejemplo, una solución acuosa de un ácido tal como ácido clorhídrico se puede añadir a una suspensión acuosa de un compuesto de fórmula (I) y la mezcla resultante se evapora hasta secarla (liofilizada) para obtener la sal de adición ácida como un sólido. Alternativamente, un compuesto de fórmula (I) se puede disolver en un solvente adecuado, por ejemplo un alcohol tal como isopropanol, y el ácido se puede añadir en el mismo solvente o en otro solvente adecuado. La sal de adición ácida resultante se puede precipitar entonces directamente, o mediante adición de

un solvente menos polar tal como diisopropil éter o hexano, y se aisló mediante filtración.

Las sales de adición adecuadas se forman a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos los cuales forman sales no tóxicas y los ejemplos son clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, hidrógeno fosfato, acetato, trifluoroacetato, maleato, malato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, formato, gluconato, succinato, piruvato, oxalato, oxaloacetato, trifluoroacetato, sacarato, benzoato, alquilo o arilo sulfonatos (por ejemplo metansulfonato, etansulfonato, bencenosulfonato o p-toluensulfonato) e isetionato. Los ejemplos representativos incluyen trifluoroacetato y sales de formato, por ejemplo las sales de bis o tris trifluoroacetato y las sales de mono o diformato, en particular la sal de tris o bis trifluoroacetato y la sal de monoformato.

Las sales básicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino tales como aquellas de sodio y potasio, sales de metal alcalino térreo tales como aquellas de calcio y magnesio y sales con bases orgánicas, incluyendo sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexil amina y N-metil-D-glucamina.

Los compuestos de la invención pueden tener tanto un centro básico como ácido y por lo tanto pueden estar en la forma de zwiteriones.

Aquellos expertos en la técnica de química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con solventes

en los cuales éstos reaccionan o a partir de los cuales se precipitan o se cristalizan. Estos compuestos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Los solvatos del compuesto de la invención se encuentran dentro del alcance de la invención. Las sales del compuesto de fórmula (I) pueden formar solvatos (por ejemplo hidratos) y la invención también incluye todos esos solvatos.

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

Los profármacos son cualesquiera vehículos covalentemente unidos que liberan un compuesto de estructura (I) in vivo cuando dicho profármaco se administra a un paciente. Los profármacos generalmente se preparan mediante la modificación de grupos funcionales de tal manera que la modificación está escindida, ya sea mediante manipulación de rutina o in vivo, produciendo el compuesto parental. Los profármacos incluyen, por ejemplo,

compuestos de esta invención en donde los grupos hidroxi, amina o sulfhidrilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un paciente, se escinde para formar los grupos hidroxi, amina o sulfhidrilo. Por lo tanto, los ejemplos representativos de profármacos incluyen (pero no se limitan a) grupos acetato, formato y benzoato derivados de alcohol, sulfhidrilo y amina funcional de los compuestos de estructura (I). Además, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH), se pueden emplear ésteres, tales como metil ésteres, etil ésteres, y los similares. Los ésteres pueden ser activos por sí mismos y/o pueden ser hidrolizables bajo condiciones in vivo en el cuerpo humano. Los grupos ésteres hidrolizables in vivo adecuados farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos que se escinden fácilmente en el cuerpo humano para dejar el ácido parental o su sal.

Las referencias en la presente invención con respecto a un compuesto de conformidad con la invención incluyen tanto compuestos de fórmula (I) como sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de estructura (I) tienen más de un átomo de carbono asimétrico. En la fórmula general (I) como se dibujó, el enlace continuo en forma de cuña indica que el enlace se encuentra por arriba del plano del papel. El enlace escindido indica que el enlace se encuentra por debajo de plano del papel.

Se apreciará que los sustituyentes en el macrólido también pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, los compuestos de estructura (I) se pueden presentar como enantiómeros

173
275

individuales o diaestereómeros. Todas las formas isoméricas se incluyen dentro de la presente invención, incluyendo mezclas de las mismas.

En donde un compuesto de la invención contiene un grupo alquenilo, se puede presentar el isomerismo cis (Z) y trans (E). La presente invención incluye los estereoisómeros individuales del compuesto de la invención y, en donde sea apropiado, las formas tautoméricas individuales de los mismos, junto con mezclas de los mismos.

La separación de diaestereoisómeros o isómeros cis y trans se puede lograr mediante técnicas convencionales, por ejemplo mediante cristalización fraccional, cromatografía o CLAR. Una mezcla estereoisomérica del agente también se puede preparar a partir de un intermediario correspondiente ópticamente puro o mediante resolución, tal como CLAR de la mezcla correspondiente utilizando un soporte quiral adecuado o mediante cristalización fraccional de las sales diaestereoisoméricas formadas mediante la reacción de la mezcla correspondiente con un ácido o base adecuada ópticamente activa, como sea apropiado.

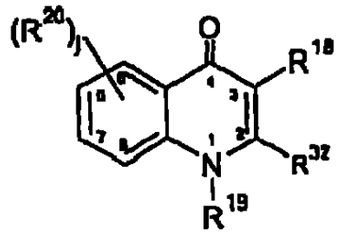
Los compuestos de estructura (I) pueden estar en forma cristalina o amorfa. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de estructura (I) pueden existir como polimorfos, los cuales se incluyen en la presente invención.

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

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

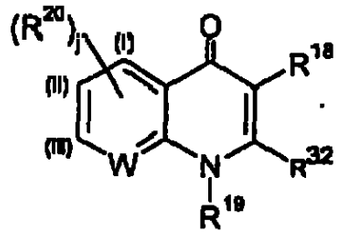
$R^6$ es hidrógeno o flúor. No obstante, se apreciará que cuando A es -C(O)NH- o $-CH_2-N(R^7)-$, $R^6$ es hidrógeno.

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



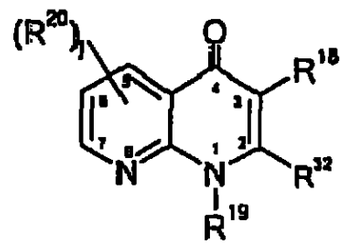
dicho heterocíclico está asociado en la posición 6 ó 7 al grupo X como se definió anteriormente. Cuando está presente, el grupo $R^{20}$ o grupos pueden estar unidos en cualquier posición en el anillo. En una modalidad, un grupo $R^{20}$ se une en la posición 6 ó 7.

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



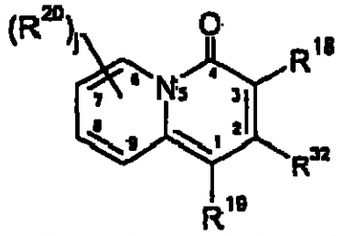
en donde W es $-C(R^{31})-$ en donde $R^{31}$ es $R^{20}$ o $R^{31}$ y $R^{19}$ están unidos para formar el radical bivalente $-O(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_r-$; $-NR_2(CH_2)_{s1}-$ $OCH_2NR^7-$, $-SCH^2NR^7-$, $-CH_2NR^7CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2SCH_2-$, $-(CH_2)_sNR^7-$, dicho heterocíclico está asociado en la posición (ii) o (iii) al grupo X como se definió anteriormente.

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



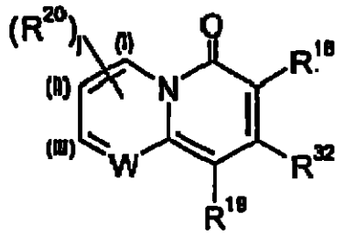
dicho heterocíclico está asociado en la posición 6 ó 7 al grupo X como se definió anteriormente.

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



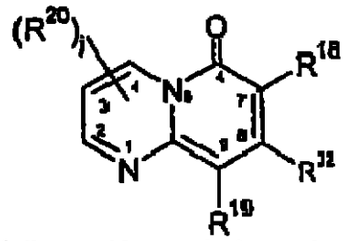
dicho heterocíclico está asociado en la posición 7 u 8 al grupo X como se definió anteriormente.

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



en donde W es $-C(R^{31})-$ en donde $R^{31}$ es $R^{20}$ o $R^{31}$ y $R^{19}$ están unidos para formar el radical bivalente $-O(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_r-$; $-NR^7(CH_2)_{a1}-$ $OCH_2NR^7-$, $-SCH_2NR^7-$, $-CH_2NR^7CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2SCH_2-$, $-(CH_2)_aNR^7-$, dicho heterocíclico está asociado en la posición (i), (ii) o (iii) al grupo X como se definió anteriormente. En una modalidad, el heterocíclico está asociado a la posición (i). En otra modalidad, el heterocíclico está asociado en la posición (ii) o (iii).

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



dicho heterocíclico está asociado en la posición 2 ó 3 al grupo X como se definió anteriormente. En una modalidad, el heterocíclico está asociado en la posición 2 ó 3. En otra modalidad, el heterocíclico está asociado en la posición 4.

El término "alquilo" como se utiliza en la presente invención como un grupo o una parte de un grupo se refiere a un hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo de $C_{1-10}$ significa un alquilo de cadena recta o ramificada que contiene al menos 1, y al menos 10, átomos de carbono. Los ejemplos de "alquilo" como se utiliza en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, isobutilo, isopropilo, t-butilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo. Se prefiere un grupo alquilo de $C_{1-4}$, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o t-butilo.

El término grupo "cicloalquilo de $C_{3-7}$" como se utiliza en la presente invención se refiere a un anillo hidrocarburo monocíclico no aromático de 3 a 7 átomos de carbono tales como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

El término "alcoxi" como se utiliza en la presente invención se refiere a un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada que contiene el número

especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alcoxi de $C_{1-6}$ significa un alcoxi de cadena recta o ramificada que contiene al menos 1, y al menos 6, átomos de carbono. Los ejemplos de "alcoxi" como se utiliza en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi, 2-metilprop-1-oxi, 2-metilprop-2-oxi, pentoxi y hexiloxi. Se prefiere un grupo alcoxi de $C_{1-4}$, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi o 2-metilprop-2-oxi.

El término "alquenilo" como se utiliza en la presente invención como un grupo o una parte de un grupo se refiere a un hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono y que contiene al menos un enlace doble. Por ejemplo, el término "alquenilo de $C_{2-6}$" significa un alquenilo de cadena recta o ramificada que contiene al menos 2, y al menos 6, átomos de carbono y que contiene al menos un enlace doble. Los ejemplos de "alquenilo" como se utiliza en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, 3-hexenilo y 1,1-dimetilbut-2-enilo. Se apreciará que en los grupos de la forma -O-alquenilo de $C_{2-6}$, el enlace doble preferiblemente no es adyacente al oxígeno.

El término "alquinilo" como se utiliza en la presente invención como un grupo o una parte de un grupo se refiere a un hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono y que contiene al menos un enlace triple. Por ejemplo, el término

"alquinilo de $C_{2-6}$" significa un alquinilo de cadena recta o ramificada que contiene al menos 2, y al menos 6, átomos de carbono y que contiene al menos un enlace triple. Los ejemplos de "alquinilo" como se utiliza en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 3-metil-2-butinilo, 3-metilbut-2-inilo, 3-hexinilo y 1,1-dimetilbut-2-inilo. Se apreciará que en los grupos de la forma -O-alquinilo de $C_{2-6}$, el enlace triple preferiblemente no es adyacente al oxígeno.

El término "arilo" como se utiliza en la presente invención se refiere a una porción de carboxílico aromático tal como fenilo, bifenilo o naftilo.

El término "heteroarilo" como se utiliza en la presente invención, a menos que se defina de otra manera, se refiere a un heterociclo aromático de 5 a 10 miembros, teniendo al menos un heteroátomo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluyendo tantos sistemas de anillo monocíclicos como bicíclicos. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, 1,3-benzodioxazolilo, indolilo, benzotiazolilo, furilpiridina, oxazolopiridilo y benzotiofenilo.

El término "heteroarilo de 5 ó 6 miembros" como se utiliza en la presente invención como un grupo o una parte de un grupo se refiere a un

280
180

heterociclo aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo independientemente seleccionado a partir de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo y triazinilo.

El término "heteroarilo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros" como se utiliza en la presente invención como un grupo o una parte de un grupo se refiere aquinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, 1,3-benzodioxazolilo, indolilo, benzotiazolilo, furilpiridina, oxazolopiridilo o benzotiofenilo.

El término "heterociclilo" como se utiliza en la presente invención, a menos que se defina de otra manera, se refiere a un anillo hidrocarburo monocíclico o bicíclico de tres a diez miembros saturado o no aromático, insaturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado a partir de oxígeno, nitrógeno y azufre. Preferiblemente, el anillo heterocíclico tiene cinco o seis átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolino, tetrahidropiranilo y tiomorfolino.

El término "grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros" como se utiliza en la presente invención como un grupo o parte de un grupo se refiere a

un anillo hidrocarburo monocíclico de 5 ó 6 miembros saturado que contiene al menos un heteroátomo independientemente seleccionado a partir de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de dichos grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolino, tetrahidropiranilo y tiomorfolino.

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

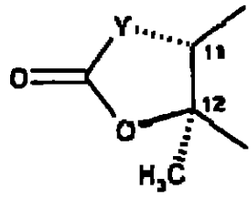
Los términos "fenilo opcionalmente sustituido", "fenilo o bencilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido", "heteroarilo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido" o "grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido" como se utiliza en la presente invención se refieren a un grupo el cual está sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de $C_{1-4}$, alcoxi de $C_{1-4}$, hidroxi, nitro, ciano, amino, alquilo de $C_{1-4}$ o dialquilamino de $C_{1-4}$, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros.

En una modalidad, A es -C(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -N($R^7$)-$CH_2$-, -$CH_2$-N($R^7$)- o -CH($NR^8R^9$)-. En otra modalidad, A es -C(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -$CH_2$-N($R^7$)-, -CH($NR^8R^9$)- o -C(=$NR^{10}$)-. En una modalidad adicional, A es -C(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -$CH_2$-$NR^7$- o -CH($NR^8R^9$)-. Los ejemplos representativos de A incluyen -C(O)- y -N($R^7$)-$CH_2$-. En una modalidad preferida, A es -N($R^7$)-$CH_2$-.

Un ejemplo representativo de $R^2$ es hidrógeno.

Los ejemplos representativos de $R^3$ incluyen hidrógeno y alquilo de $C_{1-4}$, en particular hidrógeno y metilo.

En una modalidad, $R^4$ es hidroxi o alcoxi de $C_{1-6}$, en particular hidroxi o metoxi. En una modalidad preferida, $R^4$ es hidroxi. En otra modalidad, $R^5$ es hidroxi. Alternativamente, $R^4$ y $R^5$ tomados junto con los átomos que intervienen forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:

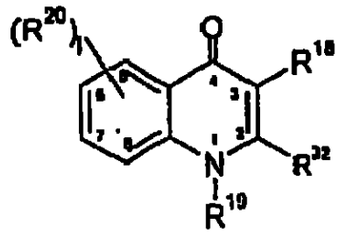



en donde Y es un radical bivalente seleccionado a partir de -O- y -N($R^{13}$)-.

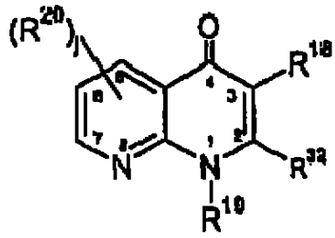
Un ejemplo representativo de $R^6$ es hidrógeno.

Un ejemplo representativo de $R^7$ es alquilo de $C_{1-6}$, por ejemplo alquilo de $C_{1-4}$, en particular metilo.

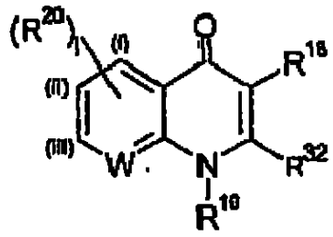
Los ejemplos representativos de $R^{11}$ incluyen grupos heterocíclicos que tienen las siguientes estructuras:




y

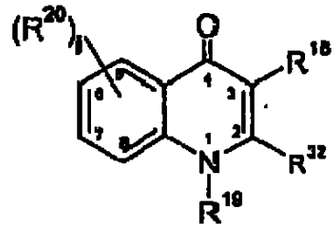


en donde el heterocíclico está asociado en el grupo 6 ó 7 al grupo X como se definió anteriormente, y los grupos heterocíclicos que tienen la siguiente estructura:



en donde W es $-C(R^{31})-$ y $R^{31}$ y $R^{19}$ están asociados para formar el radical bivalente $-(CH_2)_{t-}$, y el heterocíclico está asociado en la posición (ii) o (iii) al grupo X como se definió anteriormente.

En una modalidad preferida, $R^{11}$ es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



Un ejemplo representativo de $R^{13}$ es hidrógeno.

En una modalidad, $R^{18}$ es $-C(O)OR^{29}$, $-C(O)NHR^{29}$, $-C(O)CH_2NO_2$, o $-C(O)CH_2SO_2R^7$.

Un ejemplo representativo de $R^{18}$ es $-C(O)OR^{29}$. En una modalidad preferida, $R^{18}$ es $-C(O)OR^{29}$ en donde $R^{29}$ es hidrógeno.

Los ejemplos representativos de $R^{19}$ incluyen alquilo de $C_{1-4}$, en particular etilo, y cicloalquilo de $C_{3-7}$, en particular ciclopropilo.

En una modalidad, $R^{20}$ es halógeno, en particular cloro o flúor, o metoxi.

En una modalidad, $R^{30}$ es hidrógeno o alquilo de $C_{1-4}$. Un ejemplo representativo de $R^{30}$ es hidrógeno o metilo.

Un ejemplo representativo de $R^{31}$ es hidrógeno, o $R^{31}$ y $R^{19}$ están asociados para formar el radical bivalente $-(CH_2)_t-$.

Un ejemplo representativo de X es $-U(CH_2)_vB(CH_2)_vD-$, $-U(CH_2)_vB(CH_2)_vD(CH_2)_vE-$, $-U(CH_2)_vB-R^{33}-$, o $U(CH_2)_vB(CH_2)_vD-R^{33}-$.

Los ejemplos representativos de U, B, D y E incluyen los radicales divalentes $-N(R^{30})-$, $-O-$, $S(O)_z-$, $-N(R^{30})C(0)-$ y $-C(O)N(R^{30})-$.

Un ejemplo representativo de $R^{33}$ es alquilo de $C_{1-6}$ o alquinilo de $C_{2-6}$. En una modalidad preferida, $R^{33}$ es propilo.

Un ejemplo representativo de d es 1 a 4, por ejemplo 2 a 4. Un ejemplo particularmente preferido de d es 2.

Un ejemplo representativo de v es 1 a 4, por ejemplo 2 ó 3. Un ejemplo particularmente preferido es cuando cada v independientemente es 2.

En una modalidad, X es $-U(CH_2)_vB(CH_2)_vD-$ o $-U(CH_2)_vB-R^{33}-$ en donde U es -O-, B es -O-, y D es -N-. Los grupos X particularmente preferidos son $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N-$ y $-O(CH_2)_2O-(CH_2)_3-$

En una modalidad, j es 0 a 2. Un ejemplo representativo de j es 0 ó 1.

Un ejemplo representativo de t es 3.

Un ejemplo representativo de z es 0.

Los compuestos de la invención particularmente preferidos son:

4"-O-(3-{4-[3-(3-etoxicarbonil-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-prop-2-inil]-piperazin-1-il}-propionil)-azitromicina,

4"-O-(3-{4-[-(3-etoxicarbonil-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propil]-piperazin-1-il}-propionil)-azitromicina,

4"-O-(3-{4-[3-(3-etoxicarbonil-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-prop-2-inil]-piperazin-1-il}-propionil)-6-O-metil-eritromicina A,

4"-O-(3-{4-[3-(3-etoxicarbonil-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-prop-2-inil]-piperazin-1-il}-propionil)-11-O-metil-azitromicina,

4"-O-(3-{4-[3-(3-etoxicarbonil-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propil]-piperazin-1-il}-propionil)-11-O-metil-azitromicina,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-roxitromicina,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-6-O-metil-eritromicina A,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina,

4"-O-(3-{2-[2-(3-carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-11-O-metil-azitromicina,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina,

4"-O-(2-{3-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-iloxi)-etoxi]-propionilamino}-acetil)-azitromicina 11,12-carbonato cíclico,

4"-O-(2-{3-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-propionilamino}-acetil)-azitromicina 11,12-carbonato cíclico,

4"-O-(2-{3-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-ilamino)-etoxi]-propionilamino}-acetil)-azitromicina 11,12-carbonato cíclico,

4"-O-[2-(3-{2-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionilamino)-acetil]-azitromicina 11,12-carbonato cíclico,

4"-O-[2-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionilamino)-acetil]-azitromicina 11,12-carbonato cíclico,

4"-O-[2-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionilamino)-acetil]-azitromicina,

4"-O-{2-[3-({2-[3-(6-etoxicarbonil-7-oxo-2,3-dihidro-1H,7H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-9-il)-prop-2-inilamino]-etil}-propil-amino)-propionilamino]-acetil}-azitromicina,

4"O-{2-[3-({2-[3-(6-etoxicarbonil-7-oxo-2,3-dihidro-1H,7H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-9-il)-propilamino]-etil}-propil-amino)-propionilamino]-acetil}-azitromicina,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-9(E)-etoxiimino-eritromicina A,

4"-O-[3-(2-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-etilamino)-propionil]-6-O-metil-eritromicina A,

4"-O-[3-(2-{2-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-ilamino)-etoxi]-etoxi}-etilamino)-propionil]-6-O-metil-eritromicina A,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etilamino}-propionil)-6-O-metil-eritromicina A,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-ilamino)-etoxi]-etilamino}-propionil)-6-O-metil-eritromicina A,

4"-O-(3-{2-[2-(10-Carboxi-9-oxo-3,4-dihidro-2H,9H-1-oxa-4a-aza-fenantren-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina,

11-O-Metil-4"-O-(3-(2-[3-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-prop-2-iniloxi]-etilamino}-propionil)-azitromicina,

11-O-Metil-4"-O-(3-{2-[3-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etilamino}-propionil)-azitromicina, y

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina A,

288
188

o derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos adicionales de la invención particularmente preferidos son:

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-6-O-metil-eritromicina A 11,12-carbamato cíclico,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-6-O-metil-eritromicina A,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-7-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina,

4"-O-(3-{2-[2-(3-carboxi-7-cloro-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina,

4"-O-(3-{2-[2-(6-Carboxi-7-oxo-2,3-dihidro-1H,7H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-9-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina,

4"-O-(3-(2-[2-(6-Carboxi-7-oxo-2,3-dihidro-1H,7H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-9-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-6-O-metil-eritromicina A,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-6-O-propil-eritromicina A,

285
189

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-iloxi)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina,

4"-O-(3-{2-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-prop-2-iniloxi]-etilamino}-propionil)-6-O-metil-eritromicina A,

4"-O-(3-(2-[3-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etilamino)-propionil)-6-O-metil-eritromicina A,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-iloxi)-etoxi]-etoxi}-propionil)-6-O-metil-eritromicina A,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-iloxi)-etoxi]-etoxi}-propionil)-9-etiloximino-6-O-metil-eritromicina A,

4"-O-[3-(2-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-etilamino)-propionil]-9-(1-isopropoxi-ciclohexil)oximino-eritromicina A,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-9-(1-isopropoxi-ciclohexil)oximino-eritromicina A,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-iloxi)-etoxi]-etoxi}-propionil)-9-(1-isopropoxi-ciclohexil)oximino-eritromicina A,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-9-oxima eritromicina A,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-iloxi)-etoxi]-etoxi}-propionil)-9-oxima eritromicina A,

4"-O-[3-(2-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-etilamino)-propionil]-9-oxima eritromicina A,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-7-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)azitromicina,

4"-O-(3-{2-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina,

4"-O-(3-{2-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi}-propionil)-6-O-metil eritromicina A,

9-etiloximino-4"-O-(3-{2-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi}-propionil)-eritromicina A,

4"-O-(3-{2-[3-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi}-propionil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A,

4"-O-(3-{2-[3-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi}-propionil)-roxitromicina,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-iloxi)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina,

4"-O-(3-{2-[3-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi}-propionil)-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-metilamino-eritromicina A 11,12-carbamato,

29/191

4"-O-(3-{2-[3-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina,

4"-O-(3-{2-[3-(3-Carboxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina,

4"-O-(3-{2-[3-(3-Carboxi-4-oxo-1-propil-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina,

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

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

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

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

4"-O-[3-(2-{2-[3-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-prop-2-iniloxi]-etoxi)-etilamino)-propionil]-azitromicina,

4"-O-[3-(2-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-etilamino)-propionil]-6-O-metil eritromicina A,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A,

2ª L 192

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

4"-O-[3-(2-{[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etil]-metil-amino}-etoxi)-propionil]-azitromicina,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-iloxi)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-iloxi)-etoxi]-etoxi)-propionil)-azitromicina,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina,

4"-O-[[6-({2-[ácido (2-Aminoetil)(metil)amino]etil}tio)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico]propionil}-6-O-metileritromicina A,

4"-O-[[6-({2-[ácido (2-Aminoetil)(metil)amino]etil}tio)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico]propionil}-azitromicina,

4"-O-[[6-({2-[ácido (2-Aminoetil)oxi]etil}oxi)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico]propionil}-6-O-metileritromicina A,

4"-O-[[6-({2-[ácido (2-Aminoetil)oxi]etil}oxi)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico]propionil}-O-(9E)-metoximetiloximino eritromicina A,

4"-O-[[6-({2-[ácido (2-Aminoetil)oxi]etil}oxi)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico]propionil}-O-(9E)-hidroximino eritromicina A,

4"-O-[[ácido 1-etil-6-(3-{[2-Aminoetil]oxi}propil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico]propionil}-O-(9E)-hidroximino eritromicina A,

29
193

4"-O-{[1-etil-6-(3-{[ácido 2-(metilamino)etil]oxi}propil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico]propionil}-O-(9E)-hidroximino eritromicina A, y

4"-O-{[ácido 6-({2-[(2-aminoetil)oxi]etil}oxi)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico]propionil)-6-O-metileritromicina A,

o derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de conformidad con la invención también exhibieron un amplio espectro de actividad antimicrobiana, en particular actividad antimicrobiana, en contra de un amplio intervalo de microorganismos patogénicos clínicos. Utilizando una prueba de dilución en serie en caldo para microtitulación estándar, se ha encontrado que los compuestos de la invención exhiben niveles útiles de actividad en contra de un amplio intervalo de microorganismos patogénicos. En particular, los compuestos de la invención pueden ser activos en contra de las cepas de Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae, Enterococcus faecalis, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae y Legionella pneumophila. Los compuestos de la invención también pueden ser activos en contra de cepas resistentes, por ejemplo cepas resistentes a eritromicina. En particular, los compuestos de la invención pueden ser activos en contra de cepas de Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes y Staphylococcus aureus resistentes a eritromicina.

Por lo tanto los compuestos de la invención se pueden utilizar para el tratamiento de una variedad de enfermedades ocasionadas por

microorganismos patogénicos, en particular bacterias, en seres humanos y animales. Se apreciará que la referencia al tratamiento incluye tratamiento agudo o profilaxis así como el alivio de síntomas establecidos.

Por lo tanto, de conformidad con otro aspecto de la presente invención, los inventores proveen un compuesto de fórmula (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en terapia.

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

De conformidad con un aspecto adicional de la invención los inventores proveen el uso de un compuesto de fórmula (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable en la elaboración de un medicamento para uso en el tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas sistémicas o tópicas en un cuerpo humano o animal.

De conformidad incluso con un aspecto adicional de la invención los inventores proveen un método para el tratamiento del cuerpo de humano o de animal no humano para combatir infecciones microbianas que comprende la administración a un cuerpo que necesita de dicho tratamiento de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable.

Aunque es posible que, para uso en terapia, un compuesto de la invención se puede administrar como el químico sin purificar es preferible

presentar el ingrediente activo como una formulación farmacéutica por ejemplo cuando el agente se encuentra en mezcla con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente adecuado seleccionado con respecto a la ruta de administración pretendida y la práctica farmacéutica estándar.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica o formulación que comprende al menos un compuesto de la invención o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable en asociación con un excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable. El excipiente, diluyente y/o vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de que es compatible con los otros ingredientes de la formulación y no es deletéreo al recipiente del mismo.

En otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, al menos un compuesto de la invención o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable en asociación con un excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en terapia, y en particular, en el tratamiento de sujetos humanos o animales que padecen de una condición susceptible a mejoría por un compuesto antimicrobiano.

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

296
196

Adicionalmente, se provee por la presente invención un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, dicho procedimiento comprende la mezcla de al menos un compuesto de la invención o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable, junto con un excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención se pueden formular para administración de cualquier manera conveniente para uso en medicina humana o medicina veterinaria y por lo tanto la invención incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención adaptado para uso en medicina humana o veterinaria. Dichas composiciones se pueden presentar para uso de manera convencional con la ayuda de uno o más excipientes, diluyentes y/o vehículos adecuados. Los excipientes, diluyentes y/o vehículos aceptables para uso terapéutico se conocen bien en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Geimaro editores 1985). La elección del excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéutico se puede seleccionar con respecto a la ruta de administración pretendida y la práctica farmacéutica estándar. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender como -o en adición a- el excipiente, diluyente y/o vehículo cualquier aglutinante(s), lubricante(s), agente(s) para suspensión, agente(s) para revestimiento, agente(s) solubilizante(s) adecuado(s).

Los conservadores, estabilizantes, colorantes e incluso los agentes saborizantes se pueden proveer en la composición farmacéutica. Los

ejemplos de conservadores incluyen benzoato de sodio, ácido sórbico y ésteres del ácido p-hidroxibenzóico. Los antioxidantes y agentes para suspensión también se pueden utilizar.

Para algunas modalidades, los agentes de la presente invención también se pueden utilizar en combinación con una ciclodextrina. Se sabe que las ciclodextrinas forman complejos de inclusión y complejos no de inclusión con moléculas tipo fármaco. La formación de un complejo de fármaco-ciclodextrina puede modificar las propiedades de solubilidad, relación de disolución, biodisponibilidad y/o estabilidad de una molécula de fármaco. Los complejos de fármaco-ciclodextrina generalmente se utilizan para la mayoría de las formas de dosis y las rutas de administración. Como una alternativa para dirigir la formación de complejo con el fármaco, la ciclodextrina se puede utilizar como un aditivo auxiliar, por ejemplo como un vehículo, diluyente o solubilizante. Las ciclodextrinas alfa, beta y gamma se utilizan más comúnmente y se describen los ejemplos adecuados en WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Los compuestos de la invención se pueden moler utilizando procedimientos de molienda conocidos tal como molienda en húmedo para obtener un tamaño de partícula adecuada para la formación de tabletas y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanopartícula) de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo véase la Solicitud de Patente Internacional No. WO 02/00196 (SmithKline Beecham).

Las rutas para administración (suministro) incluyen, pero no se limitan a, una o más de: oral (por ejemplo como una tableta, cápsula, o como una solución que se puede ingerir), tópica, mucosal (por ejemplo como una aspersión nasal o aerosol para inhalación), nasal, parenteral (por ejemplo mediante una forma inyectable), gastrointestinal, intraespinal, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, intrauterina, intraocular, intradermal, intracraneal, intratraqueal, intravaginal, intracerebroventricular, intracerebral, subcutánea, oftálmica (incluyendo intravitreal o intracameral), transdermal, rectal, bucal, epidural y sublingual.

Pueden existir diferentes requerimientos para la composición/formulación dependiendo de los diferentes sistemas para administración. A manera de ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención se puede formular para que se pueda administrar utilizando una mini-bomba o mediante una ruta mucosal, por ejemplo, como una aspersión nasal o aerosol para inhalación o solución que se puede ingerir, o parenteralmente en la cual la composición se formula mediante una forma inyectable, para administración, mediante, por ejemplo, una ruta intravenosa, intramuscular o subcutánea. Alternativamente, la formulación se puede diseñar para la administración por ambas rutas.

En donde el agente se va a administrar mucosalmente a través de la mucosa gastrointestinal, éste debe ser capaz de permanecer estable durante el tránsito a través del tracto gastrointestinal; por ejemplo, debe ser

resistente a la degradación proteolítica, estable en un pH ácido y resistente a los efectos detergentes de la bilis.

Cuando sea apropiado, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar mediante inhalación, en la forma de un supositorio o pesario, tópicamente en la forma de una loción, solución, crema, ungüento o polvo fino, mediante el uso de un parche para la piel, oralmente en la forma de tabletas que contienen excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos ya sea solos o en mezcla con excipientes, o en la forma de elíxires, soluciones o suspensiones que contienen agentes saborizantes o colorantes, o éstos se pueden inyectar parenteralmente, por ejemplo intravenosamente, intramuscularmente o subcutáneamente. Para administración parenteral, las composiciones se pueden utilizar mejor en la forma de una solución acuosa estéril, la cual puede contener otras sustancias, por ejemplo suficientes sales o monosacáridos para elaborar la solución isotónica con respecto a la sangre. Para administración bucal o sublingual las composiciones se pueden administrar en la forma de tabletas o pastillas, las cuales se pueden formular de manera convencional.

Se debe entender que no es necesario que todos los compuestos se administren por la misma ruta. De manera similar, si la composición comprende más de un componente activo, entonces esos componentes se pueden administrar mediante diferentes rutas.

Las composiciones de la invención incluyen aquellas en una forma especialmente formulada para uso parenteral, oral, bucal, rectal, tópico,

en implante, oftálmico, nasal o genito-urinario. Para algunas aplicaciones, los agentes de la presente invención se administran sistémicamente (tal como oralmente, bucalmente, sublingualmente), más preferiblemente oralmente. Por lo tanto, preferiblemente el agente se encuentra en una forma que es adecuada para administración oral.

Si el compuesto de la presente invención se administra parenteralmente, entonces los ejemplos de dicha administración incluyen una o más de: - administración intravenosamente, intraarterialmente, intraperitonealmente, intratecalmente, intraventricularmente, intrauretralmente, intraesternalmente, intracranealmente, intramuscularmente o subcutáneamente del agente; y/o mediante el uso de técnicas de infusión.

Para administración parenteral, el compuesto se utiliza mejor en la forma de una solución acuosa estéril la cual puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa para la elaboración de la solución isotónica con respecto a la sangre. Las soluciones acuosas deben estar adecuadamente reguladas en su pH (preferiblemente a un pH de 3 a 9), si es necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas bajo condiciones estériles se logra fácilmente mediante técnicas farmacéuticas estándares bien conocidas por aquellos expertos en la técnica.

Los compuestos de conformidad con la invención se pueden formular para uso en medicina humana o medicina veterinaria mediante inyección (por ejemplo mediante inyección de bolo intravenoso o infusión o vía rutas intramusculares, subcutáneas o intratecales) y se pueden presentar en

forma de dosis unitaria, en ampolletas, u otros contenedores de dosis unitaria, o en contenedores de dosis múltiple, si es necesario con un conservador añadido. Las composiciones para inyección pueden estar en la forma de suspensiones, soluciones, o emulsiones, en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes para formulación tales como agentes para suspensión, estabilización, solubilización y/o dispersión. Alternativamente el ingrediente activo puede estar en forma de polvo estéril para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril, libre de pirógenos, antes de su uso.

Los compuestos de la invención se pueden administrar (por ejemplo oralmente o tópicamente) en la forma de tabletas, cápsulas, óvulos, elíxires, soluciones o suspensiones, las cuales puede contener agentes saborizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retrasada, modificada, sostenida, en pulso o controlada.

Los compuestos de la invención también se pueden presentar para uso humano o veterinario en una forma adecuada para administración oral o bucal, por ejemplo en la forma de soluciones, geles, jarabes, enjuagues bucales o suspensiones, o un polvo seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso, opcionalmente con agentes saborizantes y colorantes. También se pueden utilizar composiciones sólidas tales como tabletas, cápsulas, pastillas, pastillas, píldoras, bolos, polvo, pastas, gránulos, balas o preparaciones premezcla. Las composiciones sólidas y líquidas para uso oral se pueden preparar de conformidad con métodos bien conocidos en

la técnica. Dichas composiciones también pueden contener uno o más vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables los cuales pueden estar en forma sólida o líquida.

Las tabletas pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico y glicina, desintegrantes tales como almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica y ciertos complejos de silicatos, y aglutinantes para granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y acacia.

Adicionalmente, se pueden incluir agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

Las composiciones sólidas de tipo similar también se pueden emplear como llenadores en cápsulas de gelatina. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, lactina o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para suspensiones acuosas y/o elíxires, el agente se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, materias colorantes o tinturas, con agentes emulsificantes y/o para suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar oralmente en medicina veterinaria en la forma de un baño líquido tal como una

solución, suspensión o dispersión del ingrediente activo junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención también se pueden formular, por ejemplo, como supositorios por ejemplo conteniendo bases convencionales para supositorios para uso en medicina humana o medicina veterinaria o como pesarios por ejemplo conteniendo bases convencionales para pesario.

Los compuestos de conformidad con la invención se pueden formular para administración tópica, para uso en medicina humana y veterinaria, en la forma de ungüentos, cremas, geles, hidrogeles, lociones, soluciones, shampoos, polvos (incluyendo aspersiones o polvos finos), pesarios, tampones, aspersiones, baños, aerosoles, gotas (por ejemplo gotas para los ojos, gotas para los oídos o gotas nasales) o flujos.

Para la aplicación tópica a la piel, el agente de la presente invención se puede formular como un ungüento adecuado que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, propilenglicol, compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsificante y agua.

Alternativamente, éste se puede formular como una loción o crema adecuada, suspendida o disuelta en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de los siguientes: aceite mineral, monoestearato de sorbitano, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, cetearil alcohol, 2-octildodecanol, bencil alcohol y agua.

Los compuestos también se pueden administrar dermalmente o transdermalmente, por ejemplo, mediante el uso de un parche para la piel.

Para uso oftálmico, los compuestos se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica, con pH ajustado, estéril, o, preferiblemente, como soluciones en solución salina isotónica, con pH ajustado, estéril, opcionalmente en combinación con un conservador tal como un cloruro de bencilalconio. Alternativamente, éstos se pueden formular en un ungüento tal como petrolato.

Como se indicó, el compuesto de la presente invención se puede administrar intranasalmente o mediante inhalación y convenientemente se administra en la forma de un inhalador de polvo seco o en la forma de presentación de un aerosol en aspersión a partir de un contenedor presurizado, bomba, aspersor o nebulizador con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA134AT™) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosis se puede determinar mediante la provisión de una válvula para administrar una cantidad medida. El contenedor presurizado, bomba, aspersor o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo utilizando una mezcla de etanol y el propelente como el solvente, el cual adicionalmente puede contener un lubricante, por ejemplo trioleato de sorbitano.

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

Para administración tópica mediante inhalación de los compuestos de conformidad con la invención éstos se pueden administrar para uso en medicina humana o medicina veterinaria vía un nebulizador.

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar en combinación con otros agentes terapéuticos. La invención provee así, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la invención o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable junto con un agente terapéutico adicional.

Cuando se utiliza un compuesto de la invención o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable en combinación con un segundo agente terapéutico activo en contra del mismo estado de enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir a partir de aquella cuando el compuesto se utiliza solo. Las dosis apropiadas se apreciarán fácilmente por aquellos expertos en la técnica. Se apreciará que la cantidad requerida de un compuesto de la invención para uso en el tratamiento, variará con la naturaleza de la condición a ser tratada y la edad y la condición del paciente y finalmente se decidirá a discreción del médico o veterinario que atiende. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar por ejemplo para

administración tópica con otros ingredientes activos tales como corticosteroides o antifungales como sea apropiado.

Las combinaciones anteriormente referidas se pueden presentar convenientemente para uso en la forma de una formulación farmacéutica y por lo tanto las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se definió anteriormente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones se pueden administrar ya sea secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas mediante cualquier ruta conveniente.

Cuando la administración es secuencial, cualquier compuesto de la invención o el segundo agente terapéutico se puede administrar primero. Cuando la administración es simultánea, la combinación se puede administrar ya sea en la misma composición farmacéutica o en una composición farmacéutica diferente.

Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y los otros componentes de la formulación. Cuando se formulan separadamente, éstos se pueden proveer en cualquier formulación conveniente, de forma conveniente de tal manera como se conoce para dichos compuestos en la técnica.

Las composiciones pueden contener de 0.01-99% del material activo. Para administración tópica, por ejemplo, generalmente la composición contendrá 0.01-10%, más preferiblemente 0.01-1% del material activo.

Típicamente, un médico determinará la dosis real la cual será más adecuada para un sujeto individual. El nivel de dosis específico y frecuencia de dosis para cualquier individuo particular pueden variar y dependerán de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y longitud de acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación del fármaco, la severidad de la condición particular, y la terapia individual en proceso.

Para administración oral y parenteral a los humanos, el nivel de dosis diario del agente puede estar en formas de dosis particulares o divididas.

Para la administración sistémica de la dosis diaria como se emplea para el tratamiento de un humano adulto se encontrará en el intervalo de 2-100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 5-60 mg/kg de peso corporal, el cual se puede administrar en 1 a 4 dosis diarias, por ejemplo, dependiendo de la ruta de administración y la condición del paciente. Cuando la composición comprende unidades de dosis, cada unidad preferiblemente contendrá de 200 mg a 1 g del ingrediente activo. La duración del tratamiento

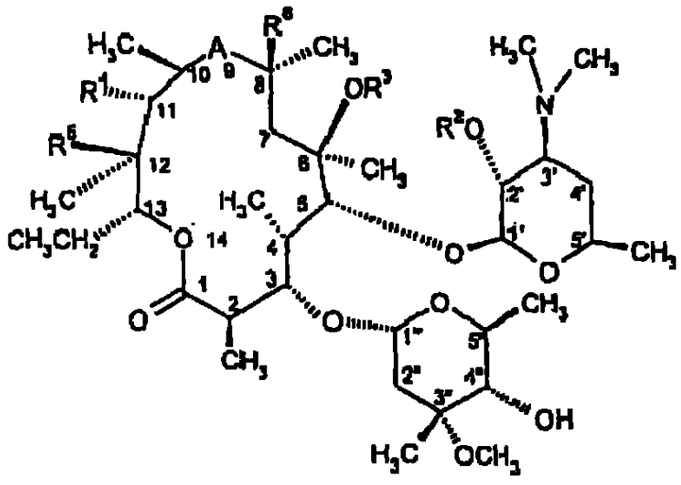
se decide por la velocidad de la respuesta más que por números arbitrarios de días.

Los compuestos de fórmula general (I) y sales de los mismos se pueden preparar mediante los métodos generales anteriormente descritos, dichos métodos constituyen un aspecto adicional de la invención. En la siguiente descripción, los grupos $R^1$ a $R^{33}$, A, B, D, E, X, Y, U, W, a, b, d, e, f, g, h, i, j, k, m, n, p, q, r, s, t, v y z tienen significado definido para los compuestos de fórmula (I) a menos que se establezca de otra manera.

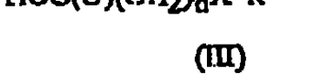
El grupo $XaR^{11a}$ es $XR^{11}$ como se define para la fórmula (I) o un grupo convertible hacia $XR^{11}$. La conversión de un grupo $XaR^{11a}$ hacia un grupo $XR^{11}$ típicamente se produce si se necesita un grupo protector durante las reacciones descritas a continuación. Una discusión comprensible de las formas en las cuales dichos grupos se pueden proteger y los métodos para la escisión de los derivados resultantes protegidos se proporciona mediante por ejemplo T. W. Greene y P. G.M Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis 2a edición, John Wiley & Son, Inc 1991 y por P. J. Kocienski en Protecting Groups, Georg Thieme Verlag 1994 los cuales se incorporan en la presente invención como referencias. Los ejemplos de grupos protectores de amino adecuados incluyen grupos protectores tipo acilo (por ejemplo formilo, trifluoroacetilo y acetilo), grupos protectores tipo uretano aromático (por ejemplo benciloxicarbonilo (Cbz) y Cbz sustituido, y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc)), grupos protectores de uretano alifático (por ejemplo t-butiloxicarbonilo (Boc), isopropiloxicarbonilo y ciclohexiloxicarbonilo) y grupos

protectores tipo alquilo (por ejemplo bencilo, tritilo y clorotritilo). Los ejemplos de grupos protectores de oxígeno adecuados pueden incluir por ejemplo grupos alquilo sililo, tales como trimetilsililo o ter-butildimetilsililo; éteres de alquilo tales como tetrahidropiranilo o ter-butilo; o ésteres tal como acetato. Los grupos hidroxi se pueden proteger mediante la reacción de por ejemplo anhídrido acético, anhídrido benzóico o un cloruro de trialquilsililo en un solvente aprótico. Los ejemplos de solventes apróticos son diclorometano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano y los similares.

Los compuestos de fórmula (I) en donde d es un entero de 1 a 5, se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto 4" hidroxi de fórmula (II) en donde $R^2$ es un grupo protector de hidroxi con un derivado activado y protegido adecuado del ácido carboxílico (III), seguido cuando sea necesario por la remoción subsecuente del grupo protector hidroxilo $R^2$ y la conversión del grupo $XaR^{11a}$ hacia $XR^{11}$.



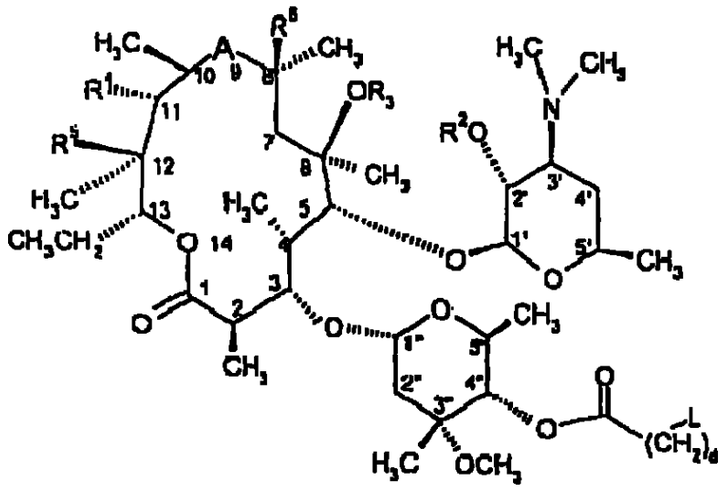
(II)



(III)

Los derivados activados adecuados del grupo carboxilo incluyen el haluro de acilo correspondiente, anhídrido mezclado o éster activado tal como un tioéster. La reacción preferiblemente se lleva a cabo en un solvente aprótico adecuado tal como un halohidrocarburo (por ejemplo diclorometano) o N,N-dimetilformamida opcionalmente en la presencia de una base orgánica terciaria tal como dimetilaminopiridina o trietilamina o en la presencia de una base inorgánica (por ejemplo hidróxido de sodio) y a una temperatura dentro del intervalo de 0 a 120°C. Los compuestos de fórmula (II) y (III) también se pueden hacer reaccionar en la presencia de una carbodiimida tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC).

En una modalidad adicional de la invención, los compuestos de fórmula (I) en donde d es un entero de 1 a 5 y U es -N($R^{30}$)-, se pueden preparar mediante la reacción de los compuestos de fórmula (V),



(V)

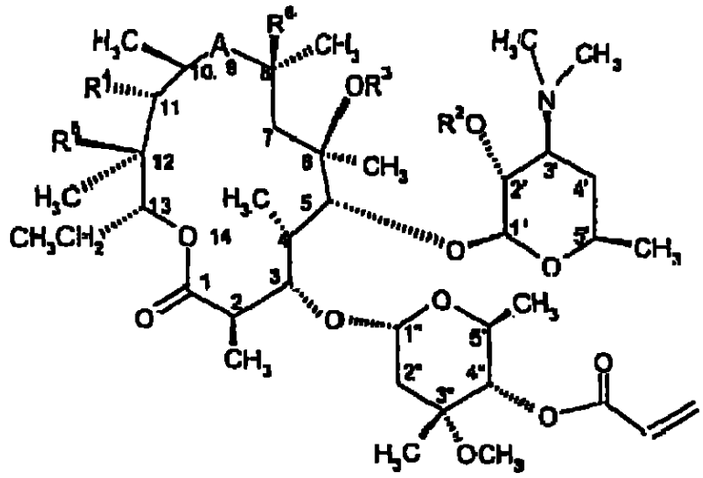
en donde d es un entero de 1 a 5 y L es a un grupo residual adecuado, con $XaR^{11a}$ (IV) en la cual U es -N($R^{30}$)-. La reacción

preferiblemente se lleva a cabo en un solvente tal como un halohidrocarburo (por ejemplo diclorometano), un éter (por ejemplo tetrahidrofurano o dimetoxietano), acetonitrilo o acetato de etilo y los similares, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida o 1-metil-pirrolidona y en la presencia de una base, seguido, si se desea, por la remoción del grupo protector de hidroxilo $R^2$ y la conversión del grupo $XaR^{11a}$ hacia $XR^{11}$. Los ejemplos de las bases que se pueden utilizar incluyen bases orgánicas tales como diisopropiletilamina, trietilamina y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, y en bases orgánicas tales como hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, hidróxido de tetraalquilamonio, hidruro de sodio, hidruro de potasio y los similares. Los grupos residuales adecuados para esta reacción incluyen grupos haluros (por ejemplo cloruro, bromuro o yoduro) y sulfoniloxi (por ejemplo tosiloxi o metanosulfoniloxi).

Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II), en donde $R^2$ es un grupo protector hidroxilo, con un derivado activado adecuado del ácido carboxílico $HOC(O)(CH_2)_dL$ (VI), en donde L es un grupo residual adecuado como se definió anteriormente. Los derivados activados adecuados del grupo carboxilo son aquellos anteriormente definidos para el ácido carboxílico (III). La reacción se lleva a cabo utilizando las reacciones anteriormente descritas para la reacción de un compuesto de fórmula (II) con ácido carboxílico (III).

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de fórmula (I) en donde d es 2 y U es $-N(R^{30})-$, se pueden preparar mediante la

reacción de Michael de un compuesto de fórmula (VII) en donde $R^2$ es opcionalmente un grupo protector de hidroxi



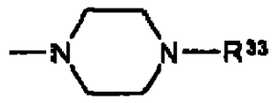
(VII)

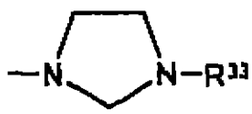
con un compuesto de fórmula $XaR^{11a}$ (IV). La reacción se lleva a cabo de manera adecuada en un solvente tal como dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, 1-metil-pirrolidona, un halohidrocarburo (por ejemplo diclorometano), un éter (por ejemplo tetrahidrofurano o dimetoxietano), acetonitrilo o alcohol (por ejemplo metanol o isopropanol) y los similares, y en la presencia de una base, seguido, si se desea, por la remoción de un grupo protector de hidroxilo $R^2$y conversión del grupo $XaR^{11a}$ hacia $XR^{11}$.

El compuesto de fórmula $R^{11a}L$ (VIII), en donde L es un grupo residual adecuado tal como cloro, flúor o bromo, y $R^{31}$ y $R^{19}$ están asociados para formar el radical bivalente $-O(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_r-$; $-NR^7(CH_2)_s-$, $-OCH_2NR^7-$, $-SCH_2NR^7-$, $-CH_2NR^7CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2SCH_2-$ o $-(CH_2)_sNR^7-$ son compuestos conocidos o se pueden preparar mediante métodos análogos a

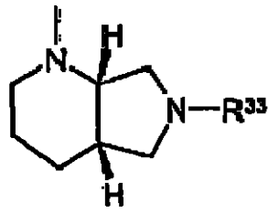
aquellos conocidos en la técnica. Por lo tanto, éstos se pueden preparar de conformidad con los procedimientos descritos en US 2002/0025959 A1.

Los compuestos de fórmula (III) en donde X es -$U(CH_2)_vB(CH_2)_vD$-, -$U(CH_2)_vB$-$R^{33}$-, o X es un grupo seleccionado a partir de:





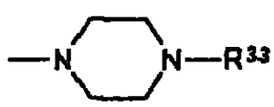
y

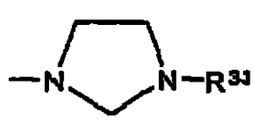


se puede preparar mediante la reacción de $XaR^{11a}$ (V), en donde X tiene el significado anteriormente definido con $R^{34}OC(O)CH=CH2$ (VII) en donde $R^{34}$ es un grupo protector de carboxilo, seguido por la remoción de $R^{34}$. El grupo protector de carboxilo adecuado $R^{34}$ incluye t-butilo, alilo o bencilo.

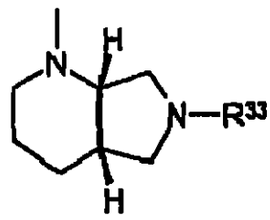
Los compuestos de fórmula (III) también se pueden preparar mediante la reacción de $XaR^{11a}$ (V) con acrilonitrilo seguido por la hidrólisis del nitrilo al ácido.

Los compuestos de fórmula (IV) en donde X es -$U(CH_2)_vB(CH_2)_vD$- en la cual D es -$N(R^{30})$-, -O- o -S-, o en donde X es -$U(CH_2)_vB(CH_2)_vD(CH_2)_vE$- en la cual E es -$N(R^{30})$-, -O- o -S- o X es un grupo seleccionado a partir de:





y



se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula $R^{11a}L$ (VIII), en donde L es un grupo residual adecuado tal como cloro, flúor o bromo, con un compuesto de fórmula $-U(CH_2)_vB(CH_2)D-$ (IX) en la cual D es $-N(R^{30})-$, -O- o -S-, o con un compuesto de fórmula $-U(CH_2)_vB(CH_2)_vD(CH_2)_vE-(X)$ en la cual E es $-N(R^{30})-$, -O- o -S- o con piperazina o con imidazolidina o con 1H-octahidro-pirrolo[3,4-b]piridina.

El compuesto de fórmula $R^{11a}L$ (VIII), en donde L es un grupo residual adecuado tal como cloro, flúor o bromo, y $R^{32}$ y $R^{19}$ están asociados para formar el radical bivalente seleccionado a partir del grupo $-S(CH_2)_b-$, $-N(R^7)(CH_2)_b-$ o $-O(CH_2)_b-$ son compuestos conocidos o se pueden preparar mediante métodos análogos a aquellos conocidos en la técnica. Por lo tanto, éstos se pueden preparar de conformidad con los procedimientos descritos en Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 330, 63 (1997).

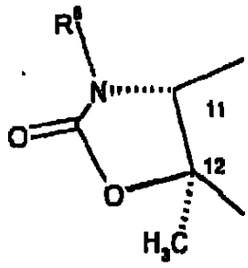
Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir hacia otros compuestos de fórmula (I). Por lo tanto los compuestos de fórmula (I) en donde B es $-S(O)_z-$ y z es 1 ó 2 se pueden preparar mediante la oxidación del compuesto correspondiente de fórmula (I) en donde z es 0. La oxidación preferiblemente se lleva a cabo utilizando un perácido, por ejemplo ácido

peroxibenzóico, seguido por tratamiento con una fosfina, tal como trifenilfosfina. La reacción se lleva a cabo de manera adecuada en un solvente orgánico tal como cloruro de metileno. Los compuestos de fórmula (I) en donde U o B es -N($R^{30}$)- y $R^{30}$ es alquilo de $C_{1-4}$ se pueden preparar a partir de compuestos en donde $R^{30}$ es hidrógeno mediante alquilación reductiva.

Los compuestos de fórmula (II) en donde A es -C(O)NH- o -NHC(O)-, $R^4$ o $R^5$ son hidroxi, $R^3$ es hidrógeno y $R^6$ es hidrógeno son compuestos conocidos o se pueden preparar mediante métodos análogos a aquellos conocidos en la técnica. Por lo tanto éstos se pueden preparar de conformidad con los procedimientos descritos en EP 507595 y EP 503932.

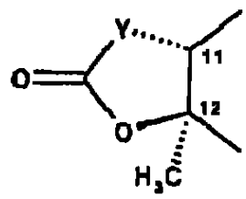
Los compuestos de fórmula (II), en donde A es -C(O)NH- o -NHC(O)-, $R^4$ o $R^5$ son hidroxi y $R^3$ es alquilo de $C_{1-4}$ o alquenilo de $C_{3-6}$ opcionalmente sustituido por heteroarilo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros y $R^6$ es hidrógeno son compuestos conocidos o se pueden preparar mediante métodos análogos a aquellos conocidos en la técnica. Por lo tanto éstos se pueden preparar de conformidad con los procedimientos descritos en WO 9951616 y WO 0063223.

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



$R^3$ es alquilo de $C_{1-4}$, o alquenilo de $C_{3-6}$ opcionalmente sustituido por heteroarilo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros y $R^6$ es hidrógeno son compuestos conocidos o se pueden preparar mediante métodos análogos a aquellos conocidos en la técnica. Por lo tanto éstos se pueden preparar de conformidad con los procedimientos descritos en US 6262030.

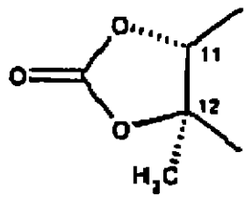
Los compuestos de fórmula (II), en donde A es -C(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, $-N(R^7)-CH_2-$, $-CH_2-N(R^7)-$ o $-CH(NR^8R^9)-$, $R^4$ o $R^5$ son hidroxi o $R^4$ y $R^5$ tomados junto con los átomos que intervienen forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:



en donde Y es un radical bivalente seleccionado a partir de -O- y $-N(R^{13})-$, y $R^3$ es alquilo de $C_{1-4}$, o alquenilo de $C_{3-6}$ opcionalmente sustituido por heteroarilo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros son compuestos conocidos o se pueden preparar mediante métodos análogos a aquellos conocidos en la técnica. Por lo tanto éstos se pueden preparar de conformidad

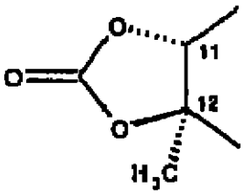
con los procedimientos descritos en EP 307177, EP 248279, WO 0078773, WO 9742204.

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




y $R^6$ es hidrógeno son compuestos conocidos o se pueden preparar mediante métodos análogos a aquellos conocidos en la técnica. Por lo tanto éstos se pueden preparar de conformidad con los procedimientos descritos en EP 508699 y J. Chem. Res. Synop (1988 páginas 152-153), Patente de E.U.A. 6262030.

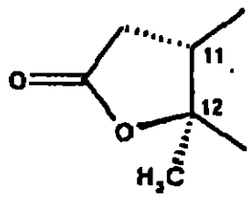
Los compuestos de fórmula (II), en donde A es $-C(=NR^{10})-$, $R^4$ o $R^5$ son hidroxi o $R^4$ y $R^5$ tomados junto con los átomos que intervienen forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:



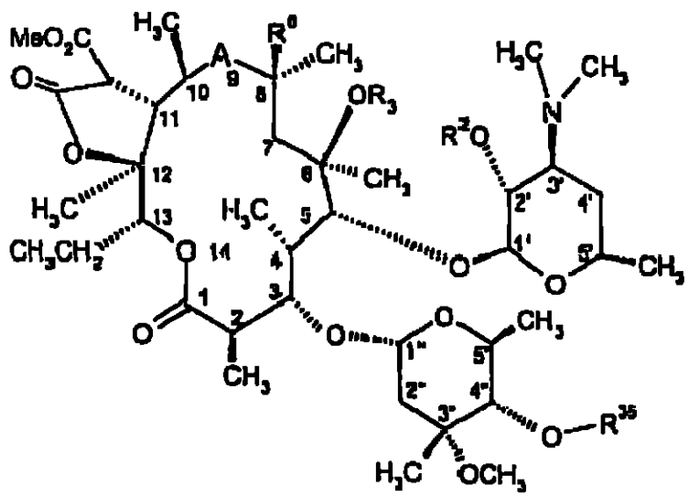

y $R^6$ es hidrógeno, son compuestos conocidos o se pueden preparar mediante métodos análogos a aquellos conocidos en la técnica. Por

lo tanto éstos se pueden preparar de conformidad con los procedimientos descritos en EP 284203.

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



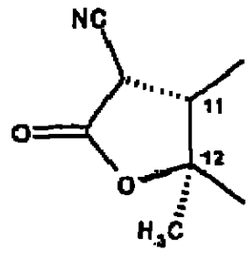
$R^6$ es hidrógeno y $R^3$ es alquilo de $C_{1-4}$ se puede preparar mediante la descarboxilación de un compuesto de fórmula (XI), en donde $R^{35}$ es un grupo protector de hidroxi seguido, si se requiere, por la remoción del grupo protector $R^2$ o $R^{35}$.



(XI)

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

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




y $R^3$ es alquilo de $C_{1-4}$ se pueden preparar de conformidad con los procedimientos descritos en WO 02/50091 y WO 02/50092.

Las siguientes abreviaturas se utilizan en el texto: DBU para 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, DCM para diclorometano, DMAP para 4-dimetilaminopiridina, DMF para N,N-dimetilformamida, DMSO para dimetil sulfóxido, EDAC.HCl para clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, EtOAc para acetato de etilo, KO-t-Bu para ter-butóxido de potasio, MeOH para metanol, TEA para trietilamina y THF para tetrahidrofurano, MIBK para metil iso-butil cetona.

Todas las referencias contenidas en esta solicitud se incorporan en la presente invención como referencia a su totalidad.

Con el objeto de que la invención se entienda más completamente se proporcionan los siguientes ejemplos solamente a manera de ilustración.

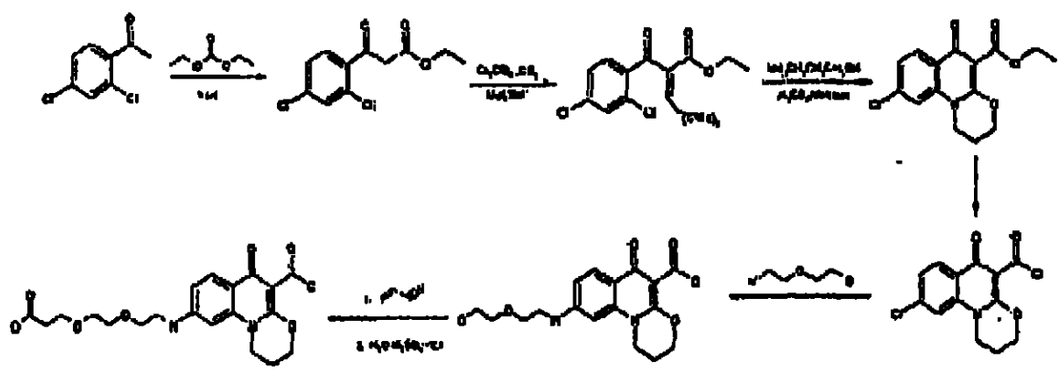
## EJEMPLOS

2'-O-acetil-6-O metil-eritromicina A se puede preparar mediante el procedimiento descrito por W. R. Baker et al. en J. Org. Chem. 1988, 53, 2340, 2'-O-acetil-azitromicina y 2'-O-acetil-azitromicina-11,12-carbonato se pueden preparar mediante los procedimientos descritos por S. Djokic et al. en J. Chem. Res. (S) 1988, 152 y 11-O-metil-azitromicina se puede preparar mediante el procedimiento descrito por G. Kobrehel et al. en J. Antibiotics 1992, 45, 527-532. 9(E)-etoxiimino-eritromicina A se puede preparar mediante los procedimientos descritos en EP 1 167 375. 6-O-etil eritromicina A, 6-O-propil eritromicina A y 9-(1-isopropoxi-ciclohexil)oximino-eritromicina A se pueden preparar mediante el procedimiento descrito en la Patente de E.U.A. 4,990,602 y Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 815-819. 6-O-Metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A se puede preparar mediante el procedimiento descrito en la Patente de E.U.A. 6,110,965. 8,9-Anhidro-9-deoxo-eritromicina A 6,9-éter cíclico se puede preparar mediante el procedimiento descrito en Experientia 1971, 27, 362. 2'-O-acetil-O-(9E)-acetilhidroximino eritromicina A se puede preparar mediante el procedimiento descrito en WO2004/039822. 4"-O-Propenoil-azitromicina se puede preparar mediante el procedimiento descrito en WO03/042228. El ácido 7-[2-(2-Carboxi-etoxi)-etilamino]-6-fluoro-1-ciclopropil-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico se puede preparar de conformidad con el procedimiento descrito en WO2004/101585. El éster etílico del ácido 1-ciclopropil-6-iodo-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-

carboxílico, ácido 7-cloro-1-isopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico y ácido 7-cloro-1-ter-butil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico se pueden preparar mediante el procedimiento descrito en J. Med. Chem., 1995, 38, 973. El éster etílico del ácido 1-etil-6-iodo-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico se puede preparar mediante el procedimiento descrito en Aust. J. Chem., 1973, 26, 907. El etil 1-etil-6-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxilato se puede preparar mediante el procedimiento descrito en GB1433774.

**INTERMEDIARIO 1**

**Acido 7-{2-[2-(2-Carboxi-etoxi)-etoxi]-etilamino}-1,2,3,6-tetrahidro-6-oxo-[1,3]-oxazino-[3,2a]-quinolina-5-carboxílico**



a) Ester etílico del ácido 3-(2,4-Diclorofenil)-3-oxo- propiónico

La síntesis del intermediario 1a se realizó mediante un procedimiento estándar iniciando a partir de la 2,4-dicloroacetofenona,

dietilcarbonato (25 equivalentes) y NaH (2 equivalentes) a 80°C por 60 minutos.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 262

b) Ester etílico del ácido 2-[Bis(metiltio)metilen]-3-(2,4-diclorofenil)-3-oxo-propiónico

A una mezcla de intermediario 1a (15.7 g) y $Cs_2CO_3$ (2.5 equivalentes) en THF (230 mL) se añadió $CS_2$ (4.6 equivalentes) con agitación a -10°C. Después de 5 minutos se añadió $CH_3I$ (2.5 equivalentes) en una porción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluyó con eter (50 mL) y se filtró. El filtrado se concentró in vacuo.

EM (ES+) m/z: [MH]+ = 366

c) Ester etílico del ácido 7-cloro-1,2,3,6-tetrahidro-6-oxo-[1,3]oxazino[3,2a]quinolina-5-carboxílico

Una mezcla del intermediario 1b (18.08 g), 3-amino-1-propanol (1.2 equivalentes) y $K_2CO_3$ (2.4 equivalentes) en dioxano (500 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta secarlo bajo presión reducida. El producto sin purificar se precipitó a partir de MeOH produciendo el compuesto del título (2.6 g).

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 308

d) Acido 7-cloro-1,2,3,6-tetrahidro-6-oxo-[1,3]oxazino[3,2a]quinolina-5-carboxílico

A una solución del intermediario 1c (1.4 g) en THF (15 mL) se le añadió solución de NaOH (4.6 equivalentes) en agua (15 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante toda la noche. El THF se evaporó, se añadió HCl (0.6 M) para alcanzar el valor de pH de aproximadamente 4 y se extrajo con 3x10 mL de DCM. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y DCM se evaporó bajo presión reducida produciendo el compuesto del título (1:16 g).

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 280

e) Acido 7-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etilamino]-1,2,3,6-tetrahidro-6-oxo-[1,3]oxazino[3,2a]-quinolina-5-carboxílico

El intermediario 1d (1 g) se diluyó en 5 mL de metil-pirrolidona, se añadieron 1.8 mL (5 equivalentes) de 2-(2-aminoetoxi)etanol y se agitó a 110°C por 24 horas. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc, el pH se ajustó a 6 y se extrajo con 3x15 mL de $H_2O$ Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y EtOAc se evaporó bajo presión reducida produciendo el compuesto del título (600 mg).

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 349

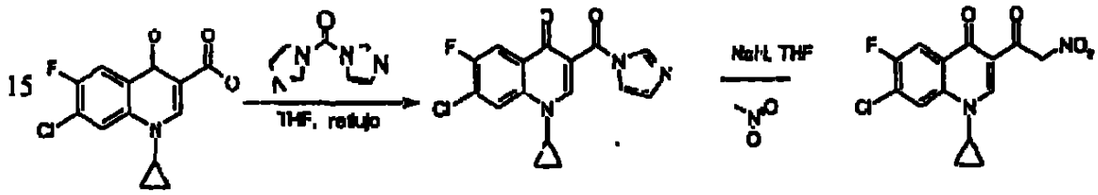
f) Acido 7-(2-[2-(2-Carboxi-etoxi)-etoxi]-etilamino)-1,2,3,6-tetrahidro-6-oxo-[1,3]-oxazino-[3,2a]-quinolina-5-carboxílico

El intermediario 1e (600 mg) se diluyó en 7.4 mL de $C_3H_3N$, se añadieron 0.515 mL de DBU y la mezcla se agitó a 80°C por 24 horas. Se evaporó $C_3H_3N$ bajo presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc, el pH se ajustó a 3 y se extrajo con 3x15 mL de $H_2O$. El EtOAc se evaporó bajo presión reducida produciendo 650 mg del derivado ciano. El derivado ciano se disolvió en 40 mL de $H_2O/H_2SO_4$ (2:1) y se agitó por 24 horas a 75°C produciendo el compuesto del título.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+ = 421$

## INTERMEDIARIO 2

### 1-Ciclopropil-6-fluoro-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-(2-nitroacetil)




Una mezcla de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (1 g, 3.55 milimoles) y de 1,1-carbonildiimidazol (2.88 g, 17.75 milimoles) en 15 ml de $CCl_3$ se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se enfrió y el solvente se removió bajo presión reducida. Al residuo se le añadió una pequeña cantidad dietil éter y el sólido resultante se

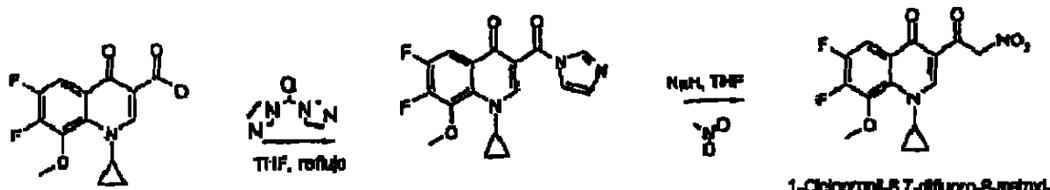
recolectó mediante filtración y se lavó con dietil éter para producir un intermediario imidazolida en un rendimiento cuantitativo.

A la mezcla de NaH (0.26 g, 0.0108 moles, 60% disperso en aceite) y de nitrometano (0.58 ml, 0.0108 moles) en 20 ml de anhidro THF se añadió una solución de intermediario imidazolida (0.9 g, 0.289 milimoles) en 20 ml de THF anhidro gota a gota y se calentó a reflujo por 18 horas. La mezcla se enfrió y se añadieron lentamente 20 ml de $H_2O$ y se neutralizó mediante HCl, y luego se extrajo con $CH_2Cl_2$. La capa orgánica se lavó con $H_2O$ y salmuera, se secó mediante $Na_2SO_4$ anhidro y se evaporó. El producto se precipitó y se filtró produciendo 0.4 g del compuesto del título. (90.6% del compuesto puro de conformidad con LC-MS).

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 325.1

## INTERMEDIARIO 3

## 1-Ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi 4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-(2-nitroacetil)




Acido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

1-Ciclopropil-6,7-difluoro-3-(imidazol-1-carbonil)-8-metoxi-1H-quinolin-4-ona

1-Ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-(2-nitroacetil)

Una mezcla de ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (1 g, 3.38 milimoles) y 1,1-

carbonildiimidazol (2.19 g, 13.54 milimoles) en 15 ml de $CCl_3$ se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se enfrió y el solvente se removió bajo presión reducida. Al residuo se le añadió una pequeña cantidad dietil éter y el sólido resultante se recolectó mediante filtración y se lavó con dietil éter para producir un intermediario imidazolida en un rendimiento cuantitativo.

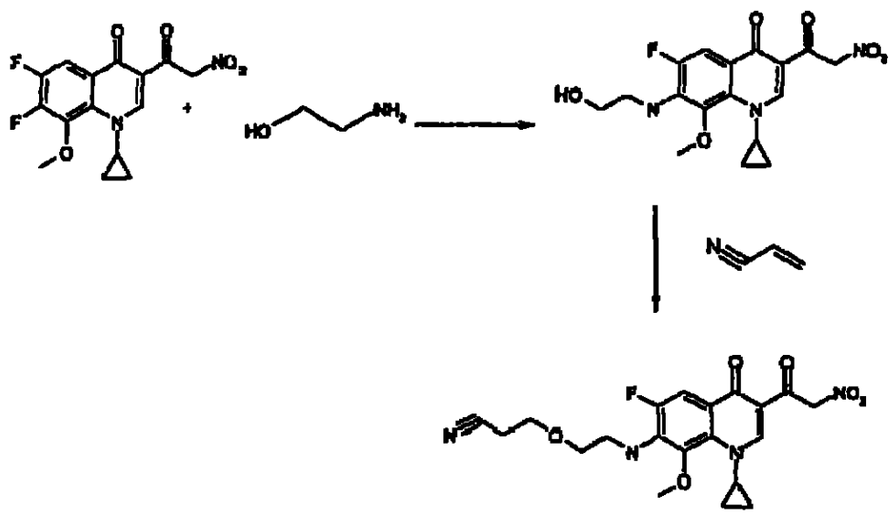
A la mezcla de NaH (0.28 g, 0.0116 milimoles, 60% disperso en aceite) y nitrometano (0.62 ml, 0.01158 moles) en 20 ml de THF anhidro se le añadió gota a gota una solución de intermediario imidazolida (1 g, 2.89 milimoles) en 20 ml de THF anhidro y se calentó a reflujo por 18 horas. La mezcla se enfrió y se añadieron lentamente 20 ml de $H_2O$ y se neutralizó mediante HCl, y luego se extrajo con $CH_2Cl_2$. La capa orgánica se lavó con $H_2O$ y salmuera, se secó mediante $Na_2SO_4$ anhidro y se evaporó. El producto se precipitó y filtró produciendo 0.56 g del producto del título. (93.46% del compuesto puro de conformidad con LC-MS).

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 339.1

229

## INTERMEDIARIO 4

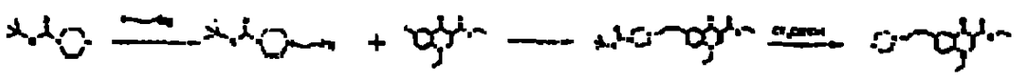
## 7-[2-(2-ciano-etoxi)-etilamino]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-(2-nitroacetilo)



A una solución del intermediario 3 (250 mg) en DMSO (15 ml) se le añadió etanolamina (0.425 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C por 1.5 horas. El valor de pH de la mezcla se ajustó a 4.5 y el producto se precipitó. Después de la filtración, se obtuvieron 190 mg de 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(2-hidroxi-etilamino)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-(2-nitroacetilo). Una solución de 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(2-hidroxi-etilamino)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-(2-nitroacetilo) (180 mg) en acrilonitrilo y DBU se agitó a 80°C bajo $N_2$ por 5 horas. El $CH_3CN$ se evaporó bajo presión reducida produciendo el producto oleoso del título.

## INTERMEDIARIO 5

**Ester etílico del ácido 6-[3-Piperazin-1-il)-propil]-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico**



a) Ester ter-butílico del ácido 4-Prop-2-inil-piperazina-1-carboxílico

A la solución desgasificada del éster ter-butílico del ácido piperazina-1-carboxílico (1.0 g, 5.37 milimoles) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió $Na_2CO_3$ (1.708 g, 16.11 milimoles) y mezcla se agitó por 20 minutos. La suspensión se calentó a 50°C y se añadió 3-bromo-propina (0.9 mL, 8.055 milimoles). El solvente se evaporó y el residuo se extrajo con Et-Ac y agua (2x50 mL). La capa orgánica se lavó con NaCl y $NaHCO_3$ (2x50 ml). La capa orgánica se secó sobre $K_2CO_3$ y se evaporó in vacuo produciendo (0.70 g) del *intermediario del título.*

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 225.1

b) Ester etílico del ácido 6-[3-(4-ter-butoxicarbinil-piperazin-1-il)-prop-1-inil]-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

El éster etílico del ácido 1-etil-6-iodo-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (0.7 g, 3.125 milimoles), yoduro de cobre (I) (42.47 mg, 0.223

229
2708

milimoles) y trietilamina (10.809 mL, 78.05 milimoles) se suspendieron en acetonitrilo seco (20 ml). La suspensión se calentó a 50°C y se burbujeó a través de $N_2$. Después de 20 minutos, se añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (46.96 mg, 0.0669 milimoles) y el intermediario 5a (0.7 g 3.125 milimoles) y la suspensión de color rojo oscuro se calentó a 50°C por 3 horas. El solvente se evaporó y el residuo se extrajo con EtOAc y agua (2x50 mL). La capa orgánica se lavó con NaCl y $NaHCO_3$ (2x50 mL), se secó sobre $K_2CO_3$ y se evaporó in vacuo produciendo (1.24 g) el producto oleoso de color rojo del título.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 468.3

c) Ester etílico del ácido 6-[3-Piperazin-1-il)-propil]-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

A la solución del intermediario 5b (1.2 g, 2.57 milimoles) en DCM (1.2 mL) se le añadió $CF_3COOH$ (1.2 mL) y mezcla se agitó a temperatura ambiente por 48 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (pH= 1.2) y las capas se separaron (pH= 9.6). La capa orgánica se secó sobre $K_2CO_3$ y se evaporó in vacuo produciendo (1.7 g) del producto oleoso de color rojo del título.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 368.3

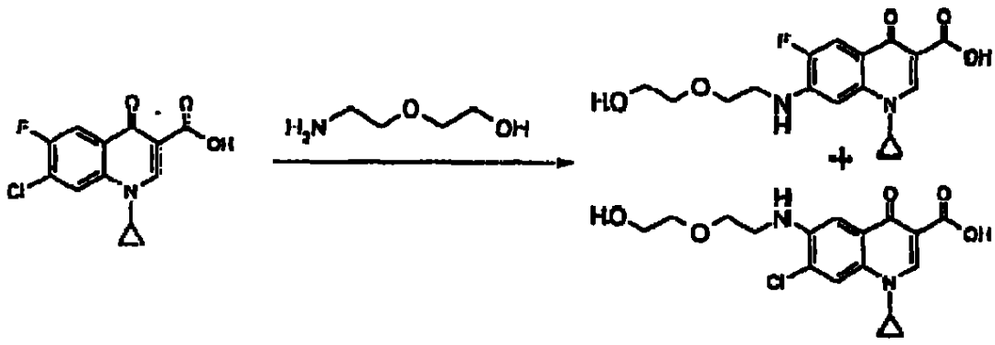
230
395

**INTERMEDIARIO 6**

**Acido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etilamino]-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (A)**

**Y**

**Acido 7-cloro-1-ciclopropil-6-[2-(2-hidroxi-etoxil-etil amino]-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (B)**

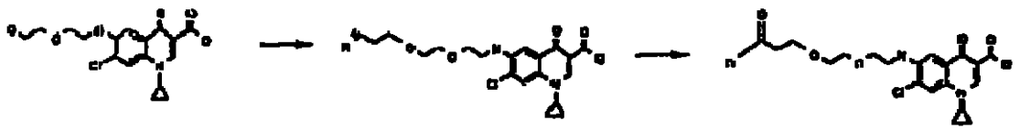


A una mezcla de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (10 g, 0.035 moles) en 1-metil-2-pirrolidona (70 mL) se le añadió 2-(2-amino-etoxi)-etanol (18 mL, 0.18 moles, 5 equivalentes), la mezcla de reacción se agitó a 110°C por 24 horas. Luego se diluyó con agua (200 mL) y $CH_2Cl_2$ (60 mL) y el pH se ajustó a 10. La capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$ (5x50 mL) y luego el pH se ajustó a 6.7. Después de 10 minutos el primer producto se precipitó. Se filtró produciendo 2.7 g del ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etilamino]-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico sin purificar. (De conformidad con LC-EM 100% del intermediario

puro 6B). Durante toda la noche se precipitó el segundo producto. Se filtró produciendo 7.7 g del producto amarillo (de conformidad con LC-EM una mezcla del intermediario 6A y del intermediario 6B en una relación 1:1).

## INTERMEDIARIO 7

**Acido 6-{2-[2-(2-carboxi-etoxi)etoxi]etilamina}-1-ciclopropil-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico**

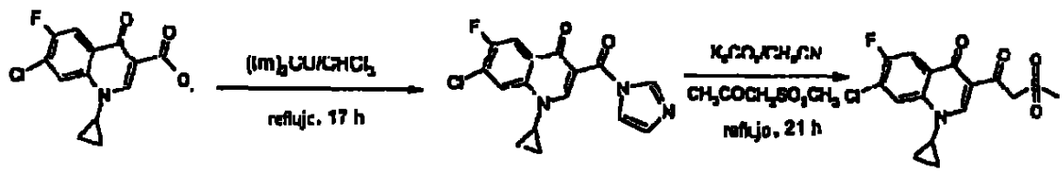


El intermediario 6B (2 g, 5.45 milimoles) se diluyó en 25 mL de acrilonitrilo, se añadió DBU (2.0 mL) y se agitó a 80°C por 24 horas. El acrilonitrilo se evaporó bajo presión reducida, el residuo se disolvió en DCM, el pH se ajustó a pH 3 y se extrajo con 3x20 mL de $H_2O$.

Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y el DCM se evaporó bajo presión reducida produciendo 1.9 g de ácido 6-{2-[2-(2-ciano-etoxi)etoxi]etilamino)-1-ciclopropil-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico. Este producto se disolvió en 40 mL de la mezcla de $H_2O/H_2SO_4$ (1:1) y se agitó por 24 horas a 75°C. El precipitado obtenido se filtró y se secó bajo presión reducida por 1 hora produciendo 1.7 g del producto del título.

## INTERMEDIARIO 8

## 1-Ciclopropil-6-fluoro-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-3-[(2-metanosulfonil)acetil]-quinolina



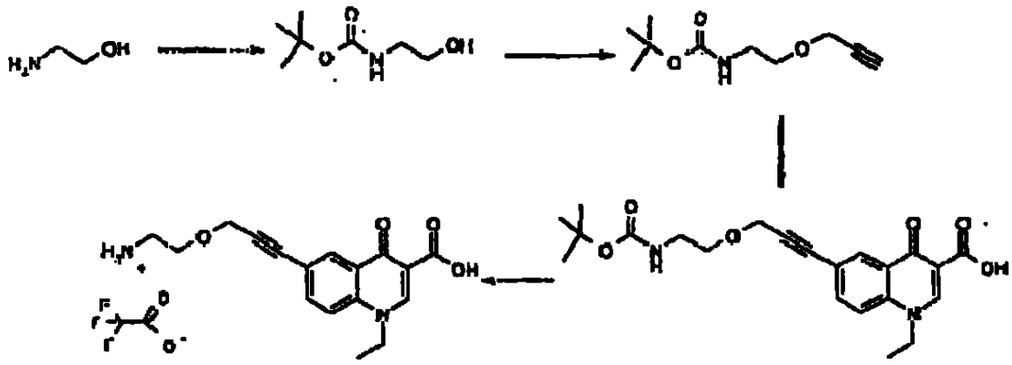
Una mezcla de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (2 g, 0.0071 moles) y 1,1'-carbonildiimidazol (5.76 g, 0.035 moles) en 15 mL de $CHCl_3$ se calentó a reflujo por 17 horas. El solvente se removió mediante presión reducida. Al residuo se le añadió éter y luego se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. El sólido se filtró y se secó produciendo 1.64 g del derivado de 3-imidazolida. El derivado de imidazolida (1 g, 0.003 moles) se disolvió en 40 mL de acetonitrilo, luego se añadieron metanosulfonilacetona (2 g, 0.015 moles) y $K_2CO_3$ y la mezcla se calentó a reflujo por 21 horas. El solvente se removió bajo presión reducida y se añadieron 120 mL de $H_2O$. La solución se acidificó mediante HCl 2N (pH ~ 3) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró para producir un producto sólido sin purificar. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna (DCM-EtOH-$NH_4OH$ = 90:9:1.5) para producir el producto puro 1-ciclopropil-6-fluoro-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-3-[(2-metanosulfonil)acetil]-quinolina.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 358.1

$^1$H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.58, 8.37, 8.13, 5.22, 3.78, 3.13, 1.31 y 1.16

**INTERMEDIARIO 9**

**Sal de trifluoroacetato del Acido 6-[3-(2-Amino-etoxi)-prop-1-inil]-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico**



a) Ester *ter*-butílico del ácido (2-hidroxi-etil)-carbámico

A una solución en agitación de etanolamina (1.96 mL, 32.7 milimoles) en dioxano (40 mL) y agua (20 mL) se le añadió una solución saturada de $NaHCO_3$ (20 mL). La solución se enfrió en un baño con hielo y se añadió di-t-butilo dicarbonato (8.0 g) porción a porción. Después de 1 hora la CCF no mostró materia prima. Se añadieron EtOAc (50 mL) y agua (20 mL), la capa orgánica se separó y se evaporó produciendo 4.20 g del compuesto oleoso del título.

b) Ester ter-butílico del ácido (2-Prop-2-iniloxi-etil)-carbámico

A una solución en agitación del intermediario 9a (1.16 g) en THF (30 mL) a temperatura ambiente se le añadieron yoduro de t-butilamonio (0.15 g), yoduro de sodio (0.15 g) y bromuro de propargilo (80% en tolueno, 1.20 mL). Se añadió KOH (0.40 g) porción a porción durante 30 minutos y la suspensión se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. El solvente se evaporó, se añadieron EtOAc (30 mL) y agua (30 mL), la capa orgánica se lavó con 10% de solución de $Na_2S_2O_5$ y se evaporó produciendo 1.21 g del compuesto del título.

c) Acido 6-[3-(2-ter-Butoxicarbonilamino-etoxi)-prop-1-inil]-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico se añadieron CuI (55 mg) y trietilamina (14.06 mL) dentro de una solución de ácido 1-etil-6-iodo-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (1.0 g) en MeCN (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. Se añadieron $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (61 mg) y el intermediario 9b (0.70 g) y la mezcla se agitó a 50°C por 4 horas. Los solventes se evaporaron, se añadieron EtOAc (30 mL) y agua (30 mL), la capa orgánica se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 ml) y se evaporó produciendo 1.0 g del compuesto del título.

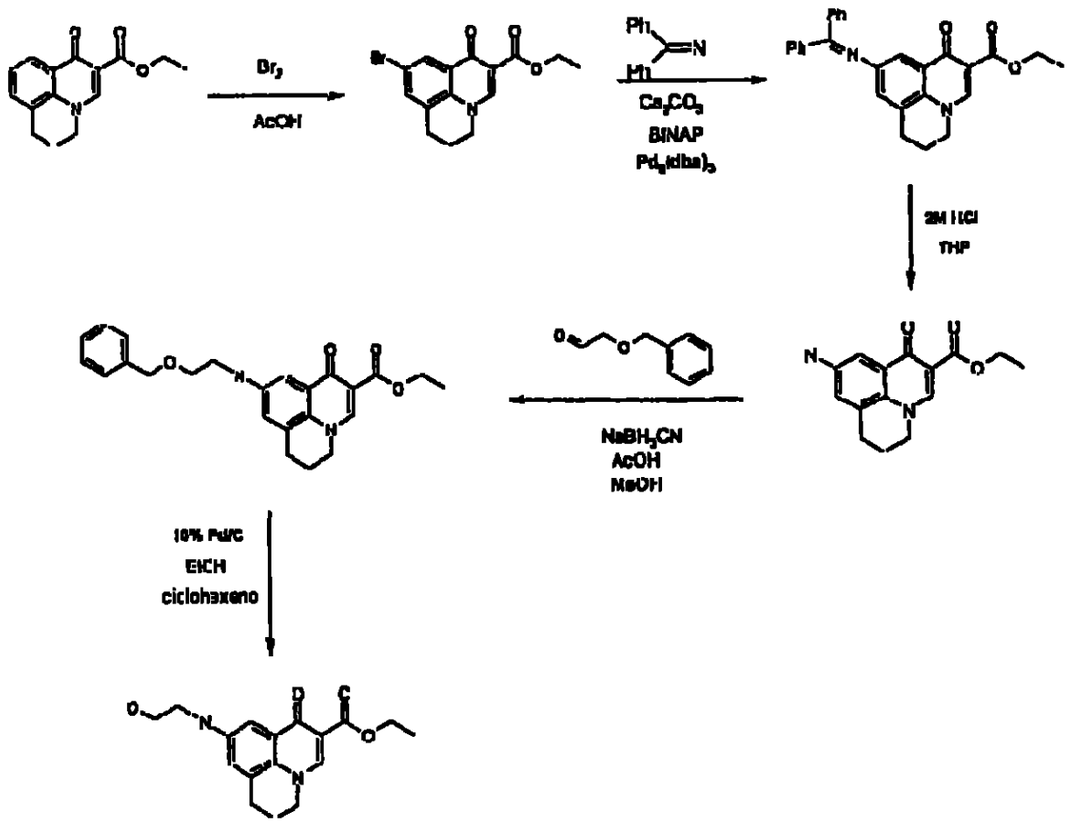
EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 415.24

d) Sal de trifluoroacetato del ácido 6-[3-(2-Amino-etoxi)-prop-1-inil]-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

El ácido trifluoroacético (0.386 mL) se añadió dentro de la solución del intermediario 9c (0.42 g) en MeCN (5 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente por 48 horas y se evaporó produciendo 0.80 g del compuesto del título.

## INTERMEDIARIO 10

## Acido 9-(2-hidroxi-etilamino)-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij] quinolina-2-carboxílico



a) Ester etílico del ácido 9-Bromo-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico

A la solución del éster etílico del ácido 1-Oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico (7.5 g, 29 milimoles) en ácido acético glacial (120 mL) se le añadió bromo (1.6 ml, 32 milimoles). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, y se le añadió una nueva porción de bromo (1.6 mL, 32 milimoles). Después de 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de $H_2O$ y el pH se ajustó a 2.9. El precipitado se filtró y se secó. El producto sin purificar se precipitó a partir de $CH_2Cl_2$/Diisopropiléter y se secó en un secador al vacío produciendo 13.07 g del producto del título sin purificar.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 338.0

b) Ester etílico del ácido 9-(Bencidrilideno-amino)-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico

El complejo de Tris(dibencilideneacetona)dipaladio cloroformo (50 mg, 0.05 milimoles), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (100 mg, 0.16 milimoles), intermediario 10a (3 g, 8.9 milimoles) y benzofenona imina (1.2 ml) se diluyeron en THF (45 ml). El aire de la atmósfera se reemplazó con N2, y se añadió Cs2CO3 (2.5 g). La mezcla se agitó bajo reflujo. Otras dos porciones del complejo de Tris(dibencilideneacetona)dipaladio cloroformo (50 mg, 0.05 milimoles), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (100 mg, 0.16

milimoles), benzofenona imina (1.2 ml) y se añadió $Cs_2CO_3$ (2.5 g) cada 2.5 horas. La mezcla se agitó bajo reflujo durante toda la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró.

CLAR/EM indicó la presencia del producto 10b.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 437.3

c) Ester etílico del ácido 9-Amino-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico

A la mezcla del intermediario 10b se le añadió 5% de HCl gota a gota hasta la aparición del precipitado. El precipitado se filtró y se secó en un secador al vacío produciendo 2 g del producto del título sin purificar.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 273.2

$^{13}$C-RMN (125 MHz, DMSO) δ: 13.81, 19.90, 25.57, 51.37, 59.24, 108.39, 115.66, 124.99, 128.06, 129.06, 129.91, 130.51, 133.95, 147.54, 163.98, 171.63.

d) Ester etílico del ácido 9-(2-benciloxi-etilamino)-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico

A la solución del intermediario 10c (200 mg, 0.73 milimoles) en MeOH (75 mL), benciloxiacetaldehído (110 mg, 0.73 milimoles), $NaBH_3CN$ (137 mg, 2.2 milimoles) y se añadió AcOH (250 µl). La mezcla de reacción se agitó por 20 minutos y se evaporó in vacuo. El producto oleoso se purificó

mediante cromatografía en columna en sistema $CH_2Cl_2$-(MeOH-$NH_4OH$= 9:1.5) = 9:(1.5) produciendo 159 mg del producto del título.

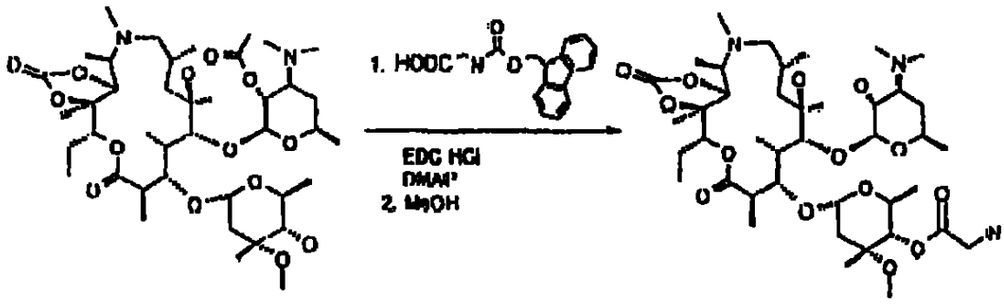
EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 407.2

e) Acido 9-(2-hidroxi-etilamino)-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico

A la solución del intermediario 10d (159 mg, 0.39 milimoles) en EtOH (41.6 mL) se le añadieron ciclohexeno (12.8 mL) y 10% de Pd/C (243 mg). La mezcla se agitó bajo reflujo durante toda la noche, se filtró a través de celite y se evaporó in vacuo produciendo 80 mg del producto del título.

## INTERMEDIARIO 114

## 4"-Glicil azitromicina-11,12-carbonato cíclico




A una solución de 2'-O-acetil azitromicina-11,12-carbonato cíclico (8.16 g, 9.8 milimoles) en $CH_2Cl_2$ (50 mL) se le añadieron DMAP (0.61 g, 5 milimoles), N-(9-Fluorenilmetoxi-carbonil)glicina (Fmoc Gly, 4.46 g, 15 milimoles), y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC HCl, 3.83 g, 20 milimoles). La mezcla se agitó durante toda la noche a

temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el producto sin purificar se disolvió en 200 mL de metanol. La mezcla se agitó bajo reflujo durante toda la noche a 65°C y luego se concentró bajo presión reducida. Después de la cromatografía en columna en el sistema ($CH_2Cl_2$-MeOH-$NH_4OH$ = 90:9:0.5) y se recromatografió en el mismo sistema, se obtuvieron 480 mg del compuesto del título.

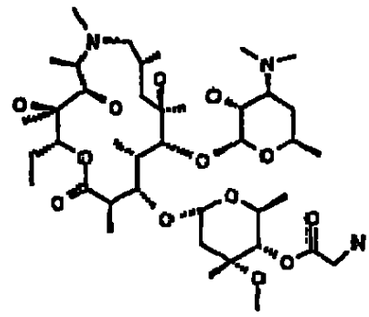
EM (ES+) m/z:$[MH]^+$ = 833.5

$^{13}$C-RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.55, 10.45, 10.84, 14.19, 14.83, 17.82, 21.34, 21.58, 22.03, 22.15, 22.69, 26.27, 26.89, 29.15, 29.69, 34.40, 34.93, 35.26, 39.27, 40.39, 41.99, 42.92, 43.23, 43.92, 45.25, 49.50, 49.60, 61.26, 62.86, 65.39, 67.68, 68.18, 68.30, 68.93, 70.76, 73.02, 73.35, 74.30, 76.29, 76.82, 77.07, 77.33, 77.90, 78.07, 79.54, 85.12, 85.96, 95.27, 102.90, 106.59, 147.48, 153.36, 154.93, 158.06, 171.09, 174.23, 177.18

## INTERMEDIARIO 12

## 4"-Glicil azitromicina

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 11, se preparó el intermediario 12 iniciando a partir de 2'-O-acetil azitromicina.

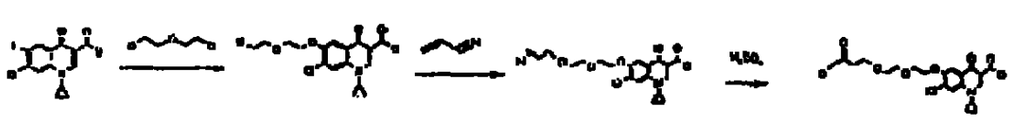


EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 806.5

$^{13}$C-RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.45, 9.12, 11.27, 14.12, 14.69, 15.50, 16.24, 17.89, 21.29, 21.39, 21.79, 21.99, 22.66, 26.55, 26.78, 27.54, 28.98, 29.70, 31.59, 35.04, 35.29, 36.35, 38.42, 40.38, 42.00, 42.28, 43.76, 44.42, 45.15, 45.32, 49.48, 62.45, 62.88, 65.61, 67.87, 70.15, 70.98, 72.94, 73.60, 73.83, 74.31, 76.79, 77.05, 77.30, 77.45, 77.87, 79.52, 80.15, 83.16, 94.73, 102.34, 174.12, 178.81

**INTERMEDIARIO 13**

**Acido 6-{2-[2-(2-Carboxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolona-3-carboxílico**



Se preparó la mezcla de 50 mL de dietilen glicol y 50 mL de DMSO y se calentó a 70°C. Dentro de la mezcla se añadieron 8 g de KO-t-Bu porción a porción. Luego, se añadieron porción a porción 5 g de ácido fluoro-cloro quinolónico (17.8 milimoles). La temperatura se incrementó a 105°C.

Después de 5 horas, se añadieron 25 mL de $H_2O$ y la mezcla se extrajo con 2x20 mL de DCM. La capa de agua se ajustó a pH 4. El precipitado obtenido se filtró y se secó bajo presión reducida produciendo 500 mg del ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-4-oxo-1,4-dihidro-quinolona-3-carboxílico.

Se disolvió ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-4-oxo-1,4-dihidro-quinolona-3-carboxílico (500 mg) en 12.5 mL de acrilonitrilo, luego se añadió 1 mL de DBU y la mezcla se agitó por 24 horas a 80°C. El acrilonitrilo se evaporó bajo presión reducida, el residuo se disolvió en 300 mL de 2-propanol y el pH de la mezcla se ajustó a pH 3.5. El precipitado se obtuvo después de 12 horas, se filtró y se lavó con agua (pH 3.5). El precipitado se disolvió en 20 mL de $H_2O$:$H_2SO_4$ (1:1) y se agitó por 24 horas a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se filtró y se secó bajo presión reducida produciendo 300 mg del compuesto del título.

## INTERMEDIARIO 14

## 4"-Propenoil-11-O-metil-azitromicina

a) 4"-Propenoil-2'-O-Ac-11-O-metil-azitromicina

2'-O-Ac 11-O-Metil-azitromicina se disolvió en tolueno bajo atmósfera de $N_2$ y se añadieron TEA (3 equivalentes) y 3-cloropropionil-cloruro (1 equivalente). La mezcla de reacción se agitó 5 minutos y luego se añadió la misma cantidad de TEA y 3-cloropropionil-cloruro. Después de 10

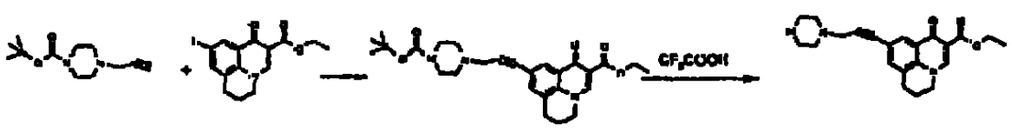
minutos la reacción se terminó, se extrajo con $Na_2HCO_3$ y tolueno. La capa orgánica se lavó con $H_2O$ y salmuera, se secó mediante anhidro $Na_2SO_4$ y se evaporó.

b) 4"-Propenoil-11-O-metil-azitromicina

Una solución del intermediario 14a en MeOH se agitó a temperatura ambiente por 48 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida produciendo el compuesto del título.

## INTERMEDIARIO 15

## Ester etílico del ácido 1-Oxo-9-(3-piperazin-1-il)-prop-1-inil)-6,7-dihidro-1H,5H-pirido(3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico




a) Ester ter-butílico del ácido 4-Prop-2-inil-piperazina-1-carboxílico

A la solución desgasificada del éster ter-butílico del ácido piperazina-1-carboxílico (0.5 g, 2.69 milimoles) en acetonitrilo (5 mL) se le añadió $Na_2CO_3$ (0.854 g, 8.05 milimoles) y la mezcla se agitó por 20 minutos. La suspensión se calentó a 50°C y se añadió 3-bromo-propina (448.65 µl, 4.03 milimoles). El solvente se evaporó y el residuo se extrajo con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con NaCl y $NaHCO_3$ (2x20 ml), se secó sobre

$K_2CO_3$ y se evaporó in vacuo produciendo 0.45 g del producto del título como un aceite amarillento.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 247.2

b) Ester etílico del ácido 9-[3-(4-ter-Butoxicarbinil-piperazin-1-il)-prop-1-inil]-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico

El intermediario 17 (0.2 g, 0.524 milimoles), yoduro de cobre (I) (9.98 mg, 0.0524 milimoles) y trietilamina (2.54 ml, 18.34 milimoles) se suspendieron en acetonitrilo seco (10 mL). La suspensión se calentó a 50°C y se burbujeó a través $N_2$. Después de 20 minutos, se añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (11.03 mg, 0.0157 milimoles) y el intermediario 15a (0.164 g 0.733 milimoles) y la suspensión de color rojo oscuro se calentó por 3 horas a 50°C. El solvente se evaporó y el residuo se extrajo con EtOAc y agua (2x20 ml).

La capa orgánica se lavó con NaCl y $NaHCO_3$ (2x20 ml), se secó sobre $K_2CO_3$ y se evaporó in vacuo produciendo 0.34 g del producto del título como un aceite rojo.

c) Ester etílico del ácido 1-Oxo-9-(3-piperazin-1-il)-prop-1-inil)-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico

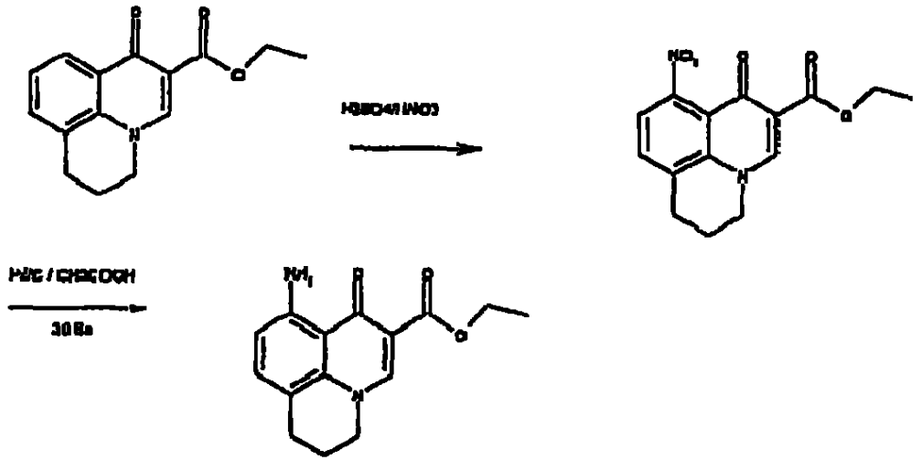
A la solución del intermediario 15b (0.34 g, 0.71 milimoles) en DCM (3.4 mL) se le añadió $CF_3COOH$ (3.4 mL) y mezcla se agitó por 48 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua (pH 1.2) y

las capas se separaron (pH 9.6). La capa orgánica se secó sobre $K_2CO_3$ y se evaporó in vacuo produciendo 0.22 g del producto del título como un aceite rojo.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 380.2

**INTERMEDIARIO 16**

**Ester etílico del ácido 10-Amino-1-Oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico**



a) éster etílico del ácido 10-Nitro-1-Oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico

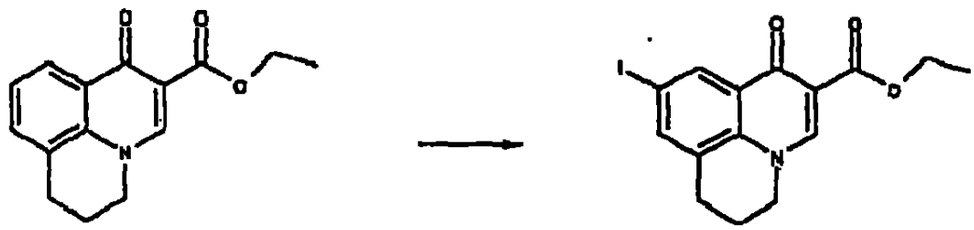
Ester etílico del ácido 1-Oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico (1.0 g) se colocó en un matraz de fondo redondo y a éste se le añadió, una mezcla de $H_2SO_4/HNO_3$ (1:1) y se agitó por 3 horas a 0°C. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y el precipitado se filtró produciendo 900 mg del producto del título (LC/EM: 95%).

b) Ester etílico del ácido 10-Amino-1-Oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico

El intermediario 16a (900 mg) se diluyó en 35 mL del ácido acético y a esta mezcla se le añadieron 800 mg de Pd/C al 10% y se agitó por 15 horas a temperatura ambiente y a 29.4 atmósferas. La mezcla de reacción se filtró para remover el catalizador y luego el ácido acético se evaporó bajo presión reducida produciendo 700 mg del producto del título. (LC/EM: 95%).

## INTERMEDIARIO 17

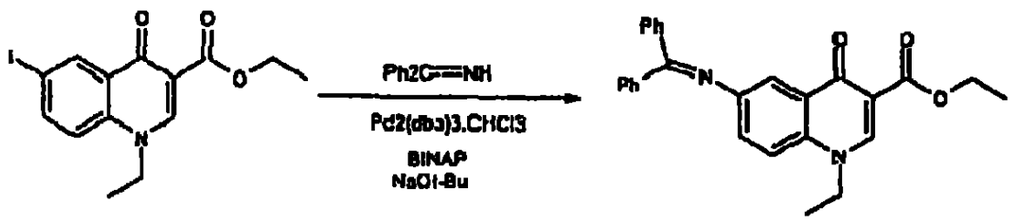
**Ester etílico del ácido 9-Iodo-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico**



A un ácido trifluorometansulfónico enfriado a 0°C (3 mL, 33.31 milimoles) se le añadió éster etílico del ácido 1-Oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico (1.53 g, 5.95 milimoles) y a esa solución se le añadió N-Iodosuccinimida (1.6 g, 714 milimoles). La mezcla se dejó calentar de 0°C a temperatura ambiente mientras se agitaba. La mezcla de reacción se vertió en hielo y el precipitado se filtró produciendo 1 g del producto del título (LC/EM: 57%).

## INTERMEDIARI 18

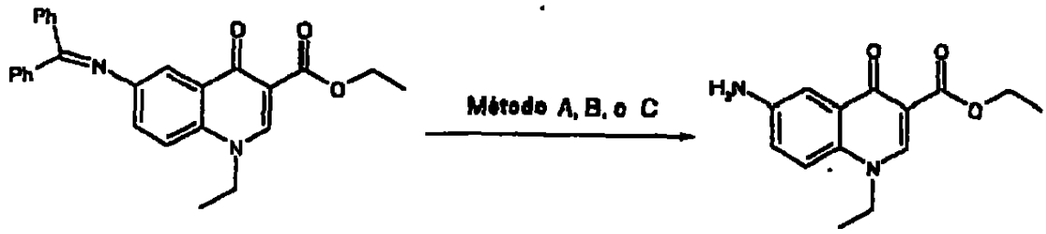
## Ester etílico del ácido 6-Amino-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico




a) éster etílico del ácido 6-(Bencidrilideno-amino)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

Un tubo pirex se cargó con ter-butóxido de sodio (1.4 milimoles), $Pd_2(dba)_3$ (0.00125 milimoles), y BINAP (0.00375 milimoles). El tubo pirex se ajustó con un septo y después de que se reemplazó la atmósfera de aire con argón, se añadieron tolueno (4 mL), éster etílico del ácido 1-etil-6-iodo-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (1.0 milimoles), y benzofenona imina (1.2 milimoles) mediante una jeringa. La reacción se selló y calentó a 80°C con agitación hasta que la materia prima se consumó como se juzga por el análisis de GC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter (40 mL), se filtró, y se concentró. Luego la mezcla de reacción sin purificar se cristalizó a partir de MeOH para producir el producto deseado con un rendimiento del 90%.

b) Ester etílico del ácido 6-Amino-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico




Método A: Transaminación con hidroxilamina

A una solución del aducto de imina en MeOH (0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió NaOAc (2.4 equivalentes) y clorhidrato de hidroxilamina (1.8 equivalentes). La formación de oxima usualmente se completó en 15 a 30 minutos. Luego la solución se particionó entre NaOH 0.1 M y $CH_2Cl_2$. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró in vacuo. El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice.

Método B: hidrogenolisis

Una solución del aducto de imina, formato de amonio (15 equivalentes) y 5% de Pd/C (10 moles %) se calentaron a 60°C en MeOH (0.2 M en imina). Después de 2 horas usualmente se había completado la reducción. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con $CH_2Cl_2$ (volumen 5x de MeOH) para pasarlo a través de un tapón de celite. La solución orgánica se lavó con NaOH 0.1 M, se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró in vacuo. El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice.

Método C: Hidrólisis ácida

A una solución del aducto de imina en THF (0.3 M) se le añadió HCl 2.0 M acuoso (se añadió al 5% en volumen de THF). Después de 5-20 minutos la hidrólisis se completó y la mezcla de reacción se particionó entre HCl 0.5 M y hexano/EtOAc 2:1. La capa acuosa se separó y se hizo alcalina. El producto de anilina se extrajo con $CH_2Cl_2$, se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró in vacuo.

## INTERMEDIARIO 19

### 2'-O-acetil-4"-O-propenoil-6-O-metil-eritromicina A

A una solución de 2'-O-acetil-6-O-metil-eritromicina A (1.1 g) en DCM (20 mL) se le añadieron piridina (1.7 mL) y cloruro de acriloilo (1.1 mL) a 0°C. Después de 2 horas se llevó a cabo una adición extra de piridina (1.7 mL) y de cloruro de acriloilo (1.1 mL). La mezcla de reacción se detuvo con una solución saturada de $NH_4Cl$ (10 mL) y se extrajo con DCM (3x20 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (10 mL), agua (10 mL), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (DCM-MeOH-$NH_3$ 95:5:0.5) produciendo el compuesto del título (470 mg).

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 844

## INTERMEDIARIO 20

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

El intermediario 19 (1.82 g) se disolvió en MeOH (100 mL) y se agitó a 60°C por 4 horas, luego a temperatura ambiente por 16 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (eluyente: MeOH-DCM-$NH_4OH$ 5:90:0.5) produciendo el compuesto del título (1.4 g).

EM (ES+) *m/z*: $[MH]^+$ = 802

$^1$H-RMN (500 MHz) δ: 6.44 (d, 1H), 6.13 (dd, 1H), 5.89 (d, 1H), 5.07 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.66 (d, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.21-3.18 (m, 2H), 3.04 (s, 3 H), 3.00 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.43 (d, 1H), 2.31 (s, 6H).

$^{13}$C-RMN (75 MHz) δ: 221.0; 175.7; 165.8; 131.5; 128.0; 102.1; 96.0; 80.5,.78.8, 78.3; 78.0; 76.6; 74.3, 72.7; 71.1; 69.1; 67.8; 65.3; 63.2; 50.7; 49.5; 45.3; 44.9; 40.3; 39.2; 38.8; 37.2; 35.2; 28.9; 21.7, 21.1; 19.7, 18.3, 18.0, 15.9; 12.3; 10.6; 9.1.

## INTERMEDIARIO 21

### 2'-O-Acetil-4"-O-propenoil-azitromicina-11,12-carbonato

Una solución de 2'-O-acetil-azitromicina-11,12-carbonato (10.9 g) en tolueno (300 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. A esta solución se añadieron dos porciones de TEA (12.66 mL) y cloruro de 3-cloro-propionilo (1.94 mL) durante un periodo de 10 minutos. Después de 20 minutos la solución se diluyó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (300 mL) y se extrajo con tolueno (4x80 mL). La fase orgánica recolectada se secó, se filtró y se concentró bajo presión reducida produciendo el compuesto del título (11.0 g).

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 872

## INTERMEDIARIO 22

### 4"-O-Propenoil-azitromicina-11,12-carbonato

Una solución del intermediario 21 (11.0 g) en MeOH (200 mL) se agitó a temperatura ambiente por 48 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida produciendo el compuesto del título (9.81 g).

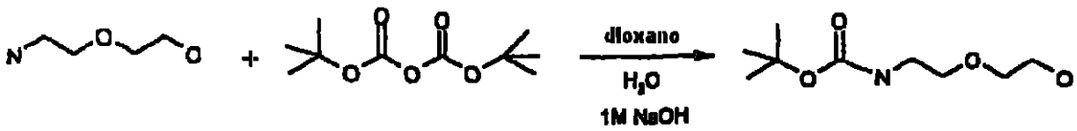
EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 829.1

$^1$H-RMN (500 MHz) δ: 6.45 (d, 1H), 6.17 (dd, 1H), 5.87 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.88 (dd, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.47-4.40 (m, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.25 (dd, 1H), 2.87-2.85 (m, 2H), 2.58 (m,

1H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 170-1.56 (m, 4H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (dd, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.22 (d, 3H), 1.18 (d, 6H), 1.12 (s, 3H), 108-1.06 (2d, 6H), 0.93 (m, 6H).

## INTERMEDIARIO 23

**Ester ter-butílico del ácido [2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-carbámico**




A la solución de dioxano (40 mL), $H_2O$ (20 mL) y NaOH (20 mL; 1 M) se le añadió 2-(2-aminoetoxi)etanol. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió di-t-Bu dicarbonato (4.8 g). La mezcla se agitó por 30 minutos a 0°C, y luego la agitación se continuó por 2 horas a temperatura ambiente. En las siguientes 3 horas se añadieron dos porciones de di-t-Bu dicarbonato (2x 0.22 g). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y luego se concentró (20-30 mL). EtOAc (60 mL) se añadió a la solución y el pH se ajustó a 2.5. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas se lavaron con $H_2O$ (3x30 mL), se secaron $K_2CO_3$ y se evaporó in vacuo para producir 3.7 g del producto del título como un aceite.

**INTERMEDIARIO 24**

**Acido 7-cloro-1-ciclopropil-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (A) y ácido 1-Ciclopropil-6-fluoro-7-(2-hidroxi-etoxi)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (B)**

A una mezcla de DMSO (5 mL) y etilenglicol (6 mL), se le añadió $KO^tBu$ (1.6 g, 14.23 milimoles) porción a porción durante 10 minutos, y luego se calentó a 90°C. A la mezcla, el ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (1.0 g) se añadió porción a porción durante 20 minutos, la temperatura se incrementó a 105°C y la mezcla se agitó por 6 horas. Se añadió agua (30 mL) a la solución de reacción y el pH de la solución se ajustó a pH= 5. La solución resultante se dejó en el refrigerador durante toda la noche. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua fría, y se secó produciendo una mezcla 2:1 del intermediario 24A y del intermediario 24B (1.0 g).

Parte del producto sin purificar (700 mg) se disolvió en EtOH (15 mL) mediante calentamiento a reflujo. La solución resultante se enfrió a 30°C y ocurrió una primera precipitación. El precipitado se filtró, se lavó con EtOH frío y se secó bajo presión reducida. El intermediario 24A (204 mg) se obtuvo como un sólido de color blanco;

$^1$H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 15.06 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.97 (t, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.82 (q, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.20 (m, 2H); $^{13}$C-RMN (75 MHz, DMSO-d6) δ: 176.61, 165.67,

152.47, 147.54, 135.34, 129.48, 124.95, 120.02, 106.90, 106.66, 71.22, 59.15, 35.99, 7.46;

## INTERMEDIARIO 25

**Acido 7-cloro-6-[2-(2-ciano-etoxil-etoxi]-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico**

A una suspension del intermediario 24A (2 g) en acrilonitrilo (40 mL) se le añadió DBU (2.3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80°C por 24 horas. El acrilonitrilo se evaporó bajo presión reducida. Se añadió isopropanol (30 mL) al residuo y el pH de la solución se ajustó a pH= 5 mediante la adición de HCl 2M, durante lo cual el producto se precipitó. El precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó produciendo el intermediario 25 (1.7 g) como un sólido blanco.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 377.0

$^1$H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 8.68 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.38 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.75 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.20 (m, 2H); $^{13}$C-RMN(75 MHz, DMSO-d6) δ: 176.63, 165.65, 152.18, 147.61, 135.50, 129.44, 124.97, 120.04, 119.11, 106.96, 106.80, 69.02, 68.30, 65.49, 35.99, 18.06, 7.46;

**INTERMEDIARIO 26**

**Acido 6-[2-(2-Carboxi-etoxi)-etoxi]-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico**

Una solución del intermediario 25 (1.10 g) en una mezcla de $H_2SO_4$ concentrado (10 mL) y $H_2O$ (20 mL) se agitó a 75°C por 24 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 10.2 con 40% de NaOH, durante lo cual el producto se precipitó. El precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó produciendo el intermediario 26 (0.8 g) como un sólido blanco.

EM (ES+) *m/z*: $[MH]^+$ = 396.0

$^1$H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ: 15.0 (s, 1H), 11.8 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.91-3.82 (m, 3H), 3.74 (dt, 2H), 2.49 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 1.19 (m, 2H);

**INTERMEDIARIO 27**

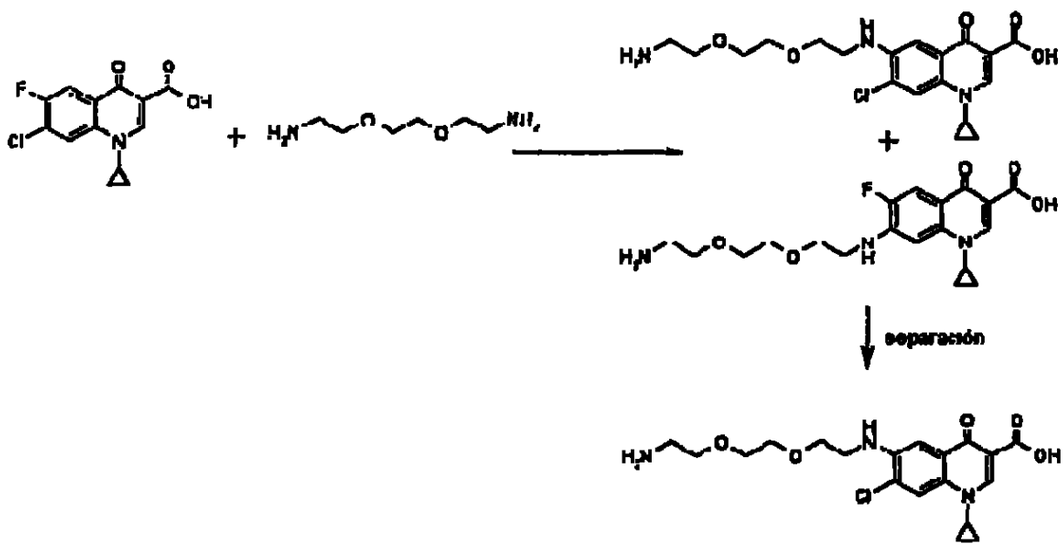
**Acido 7-{2-[2-(2-carboxi-etoxi)etoxi]etilamina}-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (A) y Acido 6-{2-[2-(2-carboxi-etoxi)etoxi]etilamina}-1-ciclopropil-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (B)**

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 7, iniciando a partir de una mezcla del intermediario 6A y del

intermediario 6B, se preparó el intermediario 27 como una mezcla del intermediario 27A y del intermediario 27B en una relación 1:1.

## INTERMEDIARIO 28

**Acido 6-{2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-etilamino}-1-ciclopropil-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (A) y ácido 7-{2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-etilamino}-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (B)**




Una mezcla de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (5 g, 0.018 moles), 2,2'-(etilendioxi)bis-(etilamina) (26 mL, 0.18 moles, 10 equivalentes) en 1-metil-2-pirrolidona se calentó a 110°C por 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (70 mL), el pH se ajustó a 11 y se extrajo con $CH_2Cl_2$ (9x40 mL). Luego la capa de agua se acidificó a pH 6.8 con $H_2SO_4$, se extrajo con $CH_2Cl_2$ (50 mL) y se evaporó. Se añadió 2-Propanol (200 mL) y se agitó a 82°C por 30 minutos.

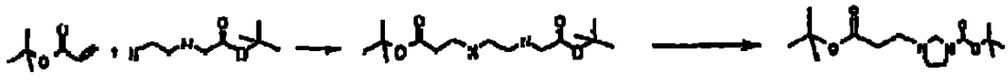
Luego la mezcla de reacción se filtró y se evaporó el 2-propanol in vacuo produciendo 8 g del producto oleoso, de conformidad con LC-EM 50% de derivado de cloro (A) y 30% de derivado de fluoro. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente $CH_2Cl_2$-2-propanol = 1:1) produciendo el derivado puro de cloro (A).

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 409.9 (A)

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 393.4 (B)

## INTERMEDIARIO 29

**Ester ter-butílico del ácido 3-(2-ter-butoxicarboniletil)-imidazolidina-1-carboxílico**



a) Ester ter-butílico del ácido 3-[2-(ter-butoxicarbonilmetil-amino)-etilamino]-propiónico

A la solución de éster ter-butílico del ácido (2-amino-etilamino)-acético (1.0 mL, 6.32 milimoles) en i-PrOH (50 mL) se le añadió éster ter-butílico del ácido acrílico (309.1 µL, 2.11 milimoles). La suspensión se calentó por 48 horas a 60°C. El solvente se evaporó y el producto se purificó mediante cromatografía en columna (DCM-MeOH-$NH_3$ = 90:3:0.5) produciendo el compuesto del título como un aceite incoloro (0.45 mg).

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 289.2

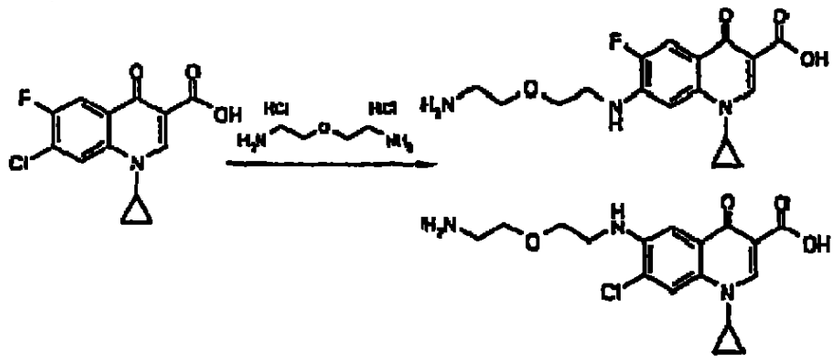
b) Ester ter-butílico del ácido 3-(2-ter-butoxicarboniletil)-imidazolidina-1-carboxílico

A la solución del intermediario 29a (0.45 mg, 1.56 milimoles) en cloroformo (20 mL) se le añadieron HCOOH (0.218 mL, 5.78 milimoles) y HCHO (0.24 mL, 8.69 milimoles) y se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (pH 1.3) y las capas se separaron (pH 2.5). La capa orgánica se secó sobre $K_2CO_3$ y se evaporó in vacuo produciendo 034 g de producto oleoso incoloro.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 301.2

**INTERMEDIARIO 30**

**Acido 6-[2-(2-Amino-etoxi)-etilamino]-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (A) y Acido 7-[2-(2-Amino-etoxi)-etilamino]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (B)**



A una solución de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (O.55 g, 1.95 milimoles) en 1-metil-2-pirrolidona

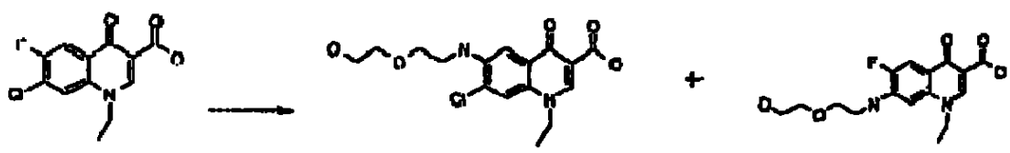
(40 mL), dihidrocloruro de bis-(2-aminoetil)-éter (2.1 g, 11.9 milimoles, 6 equivalentes) y se añadió DBU (3.49 mL, 23.4 milimoles, 12 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a 110°C por 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua (70 mL), el pH se ajustó a 11 y se extrajo con $CH_2Cl_2$ (9x40 mL). Luego la capa de agua se acidificó con $H_2SO_4$ a pH 6.8, se extrajo con 50 mL de $CH_2Cl_2$ y luego se evaporó in vacuo. El producto sin purificar se diluyó en 2-propanol (60 mL), se agitó a 82°C por 20 minutos y se filtró. El precipitado fue sal pura ($Na_2SO_4$). 2-Propanol se evaporó in vacuo y el producto se purificó mediante cromatografía en columna (fracción, eluyente: $CH_2Cl_2$-MeOH-$NH_3$-$CH_3CN$= 4:4:2:1) produciendo 0.5 g de los compuestos del título como un mezcla de derivados de cloro y de fluoro en una relación 3:1

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 365.8 (A) (75%)

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 349.4 (B) (25%)

**INTERMEDIARIO 31**

**Acido 7-cloro-1-etil-6-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil amino]-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (A) y Acido 1-etil-6-fluoro-7-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etilamino]-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (B)**



Iniciando a partir del ácido 7-cloro-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (2.5 g, 9.27 milimoles) utilizando el procedimiento del intermediario 6, se obtuvo la mezcla de intermediarios A y B (1.0 g)

De conformidad con CLAR/EM del producto que contiene el intermediario A y el intermediario B en una relación 1:1

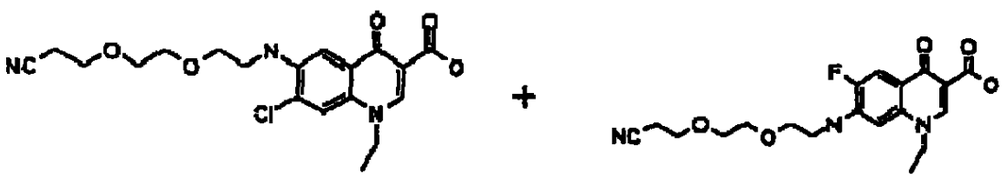
CLAR/EM (ES) m/z:

$[MH]^+$ = 355.81 (intermediario A)

$[MH]^+$ = 339.38 (intermediario B).

**INTERMEDIARIO 32**

**Acido 7-cloro-6-2-(2-(2-ciano-etoxi)-etoxi)etilamino)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico (A) y Acido 6-Fluoro-7-2-(2-(2-ciano-etoxi)-etoxi)etilamino)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico (B)**



La mezcla de intermediarios 31A y 31 B (600 mg, 1.13 milimoles) se disolvió en solución de NaOH 10% (5 mL) y se enfrió a 0°C y luego se añadió acrilonitrilo (370 µL, 5.65 milimoles) porción a porción y se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (50 mL) y se extrajo con MIBK (3x50 mL). La capa de $H_2O$ se filtró con carbón

activado y el pH se ajustó a pH 4. El precipitado obtenido se filtró y se secó produciendo 600 mg del producto.

De conformidad con CLAR/EM el producto contiene intermediarios (A):(B) en una relación 1:1

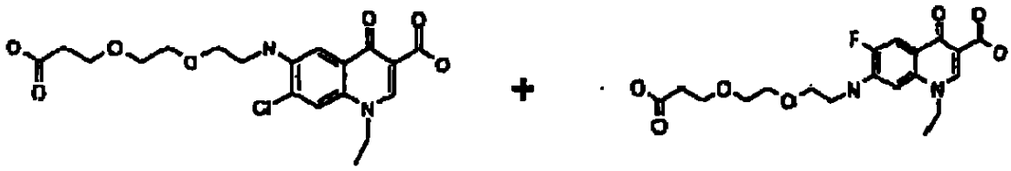
CLAR/EM (ES) m/z:

$[MH]+ = 408.78$ (intermediario A)

$[MH]^+ = 391.39$ (intermediario B).

## INTERMEDIARIO 33

**Acido 7-cloro-6-2-(2-(2-carboxi-etoxi)-etoxi)etilamino)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxilico(A) y Acido 6-Fluoro-7-2-(2-(2-carboxi-etoxi)-etoxi)etilamino)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxilico(B)**



La mezcla de intermediarios 32A y 32 B (600 mg, 1.47 milimoles) se disolvió en $H_2SO_4/H_2O$ =1/1.5 (15 mL) y se agitó a 70°C por 24 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua fría, el precipitado se filtró y se secó produciendo 400 mg del producto.

De conformidad con CLAR/EM el producto contiene intermediarios (A):(B) en una relación 1:1

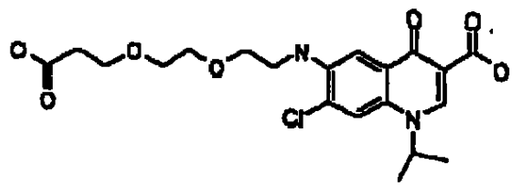
CLAR/EM (ES) m/z:

$[MH]^+ = 427.85$ (intermediario A)

[MH]+ = 411.36 (intermediario B)

**INTERMEDIARIO 34**

**Acido 7-cloro-6-2-[2-(2-carboxi-etoxi)-etoxi)etilamino)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico**



a) Acido 7-cloro-6-[2-(2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi)etilamino}-1,4-sopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

A una mezcla de ácido 7-cloro-1-isopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (3 g, 10.57 milimoles) en 1-metil-2-pirrolidona (30 mL) se le añadió 2-(2-amino-etoxi)-etanol (5.3 mL, 52.85 milimoles, 5 equivalentes), la mezcla de reacción se agitó a 110°C por 24 horas. Luego se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con $CH_2Cl_2$ (3 x 150 mL). Después de la separación, la capa de agua se acidificó hasta pH 4 y se dejó durante toda la noche a 4°C. El precipitado obtenido se filtró y se secó bajo presión reducida por 1 hora produciendo 974 mg del producto del título.

CLAR/EM (ES) m/z: $[MH]^+$ = 370.1

b) Acido 7-cloro-6-[2-(2-(2-cianoetoxi)-etoxi)etilamina}-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

A la solución del intermediario 34a (1.82 g, 4.94 milimoles) en MIBK (50 mL) se le añadió solución acuosa de NaOH al 40% (1.03 mL, 14.8 milimoles) y luego se añadió acrilonitrilo (6.5 mL, 98.7 milimoles) porción a porción y se agitó a 0-10°C por 2 horas. Luego se añadió DBU (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó entonces con MIBK frío (20 mL) y $H_2O$ (20 mL), se extrajo con $H_2O$ (2x15 mL). Las capas combinadas de agua se filtraron con carbón activado y el pH se ajustó a pH 5. El precipitado se filtró y se secó bajo presión reducida produciendo 1.2 g del producto del título.

CLAR/EM (ES) m/z: $[MH]^+$ = 422.78.

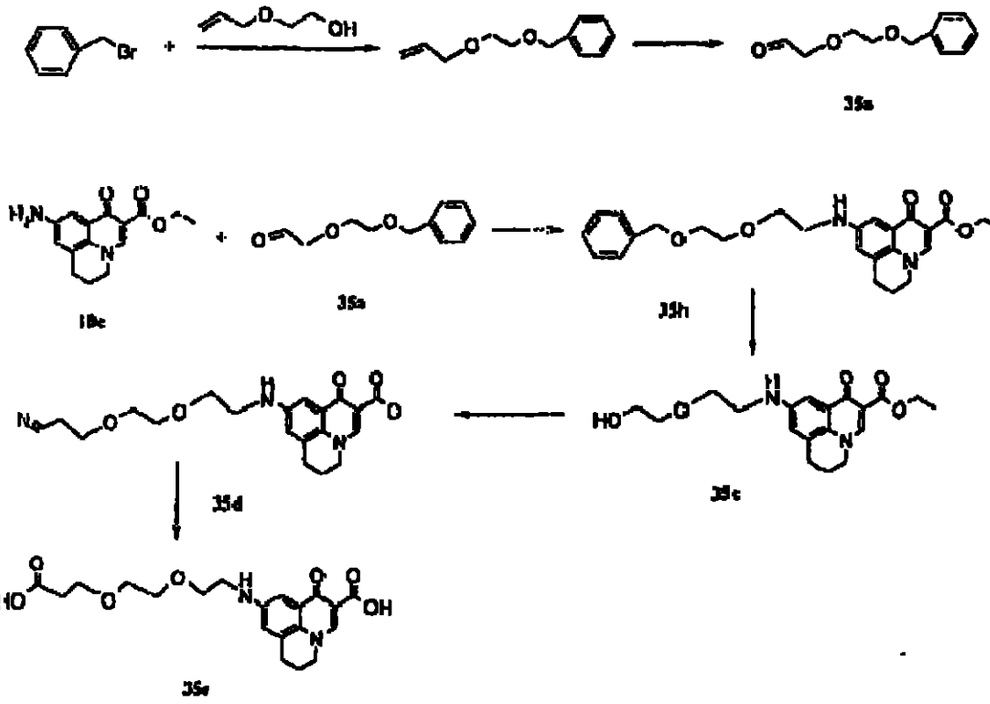
c) Acido 7-cloro-6-2-(2-(2-carboxi-etoxi)-etoxi)etilamino)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

El intermediario 34b (1.2 mg, 2.85 milimoles) se disolvió en $H_2SO_4$:$H_2O$ = 1:1.5 (50 mL) y se agitó a 70°C por 48 horas. Luego la mezcla de reacción se vertió sobre agua fría. El precipitado obtenido se filtró y se secó bajo presión reducida produciendo 1 g del compuesto del título.

CLAR/EM (ES) m/z: $[MH]^+$ = 441.85.

## INTERMEDIARIO 35

## Acido 9-[2-(2-Carboxi-etoxi)-etilamino]-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico



a) (2-benciloxi-etoxi)-acetaldehído

El THF (40 ml) se enfrió a 0°C bajo atmósfera de $N_2$ por 30 minutos y en esta solución se añadieron 2-aliloxietanol (3.14 mL, 29.4 milimoles) y NaH (1.1 g, 27.5 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 35°C y después de 45 minutos, esta mezcla se enfrió a 0°C y se añadió bromuro de bencilo (5.24 ml, 44.1 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y luego se extrajo con EtOAc/$H_2O$. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se evaporaron bajo vacío.

El producto sin purificar se purificó vía cromatografía instantánea (hexano:acetona = 6:1) produciendo (2-aliloxi-etoximetil)-benceno.

A la solución de (2-aliloxi-etoximetil)-benceno (2 g, 10.4 milimoles) en THF:$H_2O$ = 1:1 (50 ml), enfriada a 0°C, se le añadieron $OsO_4$ (0.127g; 2.5% solución en THF) y $NaIO_4$ (12.83 g suspendidos en 50 ml de $H_2O$). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas, se filtró y luego se extrajo con EtOAc/$H_2O$. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se evaporaron bajo vacío produciendo 2.08 g del intermediario del título.

b) Ester etílico del ácido 9-[2-(2-benciloxi-etoxi)-etilamino]-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico

A la solución del intermediario 10c (400 mg, 1.47 milimoles) en MeOH (150 mL), se le añadieron el intermediario 35a (285 mg, 1.47 milimoles), $NaBH_3CN$ (273 mg, 2.2 milimoles) y AcOH (300 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró y se evaporó in vacuo. El producto oleoso se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente $CH_2Cl_2$:MeOH:$NH_4OH$= 90:15:1.5 produciendo 850 mg del producto del título.

EM (ES+) *m/z*: $[MH]^+$ = 451.19.

c) Ester etílico del ácido 9-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etilamino]-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico

A la solución del intermediario 35b (850 mg, 1.89 milimoles) en MeOH (30 mL) se le añadieron 10% de Pd/C (425 mg) y ácido acético (100 µL). La mezcla se agitó bajo presión de 4.9 atmósferas a temperatura ambiente por 48 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se evaporó in vacuo produciendo 685 mg de producto sin purificar. Después de la purificación por spe-cromatografía se obtuvieron 306 mg (ensayo 97:7%) del producto del título.

$^{1}$H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 1.27 (t, 3H), 2.05 (k, 2H), 2.9 (t, 2H), 3.26 (q, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.58 (t, 2H), 4.2 (m, 4H), 4.6 (t, 1H), 5.9 (t, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

$^{13}$C-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ: 14.30, 20.96, 26.16, 42.65, 51.7, 59.17, 60.15, 68.60, 72.17, 102.39, 106.95, 118.47, 127.58, 128.94, 129.73, 145.05, 145.89, 165.02, 172.41.

d) Acido 9-[2-[2-(2-ciano-etoxi)-etoxi]-etilamino}-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 34b, iniciando a partir del intermediario 35c, se obtuvieron 274 mg (ensayo 91 %) del intermediario 35d.

$^1$H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 2.11 (k, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.9 (t, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.58 (m, 8H), 4.39 (t, 2H), 6.34 (t, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 15.95 (s, 1H).

$^{13}$C-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ: 17.99, 20.72, 26.17, 42.43, 52.64, 65.21, 68.66, 69.53, 65.56, 100.19, 105.43, 119.20, 120.44, 126.94, 128.48, 129.96, 143.83, 146.82, 166.86, 176.47.

e) Acido 9-[2-(2-Carboxi-etoxi)-etilamino]-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico

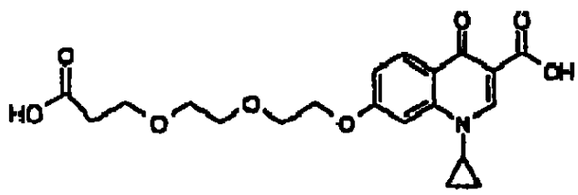
Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 34c, iniciando a partir del intermediario 35d, se obtuvo el intermediario 35e (342 mg).

$^1$H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 2.09 (m, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 3.29 (q, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 4.40 (t, 2H), 6.35 (t, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 15.90 (s, 1H).

$^{13}$C-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ: 20.70, 26.16, 34.61, 42.41, 52.62, 66.14, 68.56, 69.52, 69.54, 100.12, 105.40, 120.43, 126.90, 128.44, 129.94, 143.79, 146.79, 166.88, 172.55, 176.44.

## INTERMEDIARIO 36

## Acido {2-[2-(2-Carboxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico



a) Acido 7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

El éster etílico del ácido 7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (1.50 g) se suspendió en THF (15 ml) a temperatura ambiente. Se añadió solución de NaOH (411 mg, 2 equivalentes) en agua (15 ml) y la mezcla se agitó a 80°C por 24 horas. THF se evaporó y la solución se acidificó hasta pH 5 utilizando HCl. El precipitado obtenido se filtró y se secó bajo presión reducida produciendo 1.18 g del intermediario del título 36a.

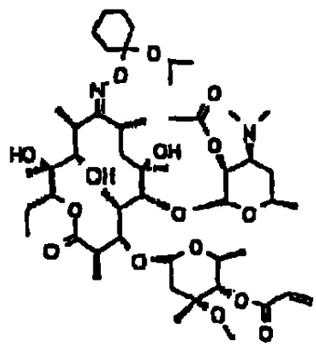
b) Acido 7-{2-[2-(2-Carboxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito para el intermediario 13, iniciando a partir del intermediario 36a se obtuvieron 180 mg del compuesto del título.

CLAR/EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 416.19

## INTERMEDIARIO 37

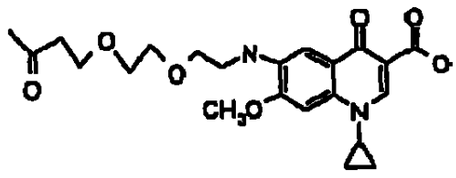
**2 '-O-Acetil-4"-O-propenoil-9-(1-isopropoxi-ciclohexil)oximino-eritromicina A**



Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 19, iniciando a partir del 2'-O-acetil-9-(1-isopropoxi-ciclohexil)oximino-eritromicina A (0.50 g) del título se obtuvo el intermediario 37 (0.48 g).

## INTERMEDIARIO 38

**Acido 6-[2-[2-(2-Carboxi-etoxi)-etoxi]-etilamino}-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico**



a) Acido 7-Metoxi-1-ciclopropil-6-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etilamino]-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

El sodio (2.5 g, 0.1086 moles) se añadió porción a porción al metanol (60 mL) seguido con adición del intermediario 6B (7.00 g, 0.019

moles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado por 100 horas a 130°C. La mezcla se evaporó in vacuo hasta secarla, el residuo sólido se disolvió en agua (50 mL) y se acidificó con ácido acético a pH de aproximadamente 5.5. Después del enfriamiento en un baño con hielo se precipitaron cristales de color amarillo, el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó in vacuo produciendo 5.9 g del compuesto del título.

CLAR/EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 362.

b) Acido 7-Metoxi-6-[2-(2-cianopropoxi-etoxi)-etilamino]-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 32, iniciando a partir del intermediario 38a se produjo el intermediario 38b (3.18 g).

CLAR/EM (ES+) m/z $[MR]^+$ = 415.

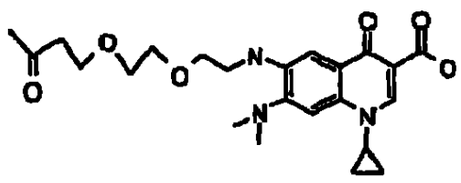
c) Acido 7-Metoxi-6-{2-[2-(2-carboxi-etoxi)-etoxi]-etilamino}-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 33, iniciando a partir del intermediario 38b se produjo el intermediario 38c (2.34 g).

CLAR/EM (ES+) m/z [MH] + = 434.5.

**INTERMEDIARIO 39**

**Acido 6-{2-[2-(2-Carboxi-etoxi)-etoxi]-etilamino}-1-ciclopropil-7-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico**



a) Acido 1-ciclopropil-7-dimetilamino-6-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etilamino]-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

A una solución del intermediario 6B (2.58 g) en n-butanol (40 mL) se le añadió solución de dimetilamina al 40% en agua (7 mL) y se calentó en un tubo sellado por 75 horas a 140°C. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida hasta secarla y se añadió etanol (20 mL). Después de mantener en el refrigerator durante toda la noche se presentó el precipitado. El precipitado se filtró y se lavó con etanol produciendo el producto del título (2.05 g)

CLAR/EM (ES+) m/z [MH]+ = 375.

b) Acido 1-ciclopropil-7-dimetilamino-6-[2-(2-cianopropoxi-etoxi)-etilamino]-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 32, iniciando a partir del intermediario 39a se produjo el intermediario 39b (1.75 g).

CLAR/EM (ES+) m/z [MH]+ = 429.

c) Acido 6-{2-[2-(2-Carboxi-etoxi)-etoxi]-etilamino}-1-ciclopropil-7-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 33, iniciando a partir del intermediario 39b se produjo el intermediario 39c (1.33 g).

CLAR/EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 444.7.

## INTERMEDIARIO 40

## (2-Prop-2-iniloxi-etoximetil)-benceno 2

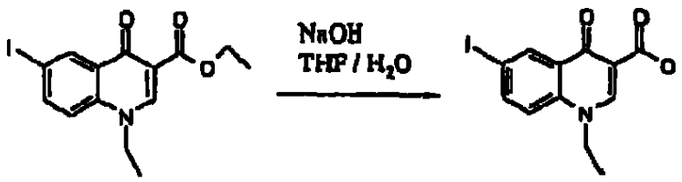



El THF (120 ml) se enfrió a 0°C bajo atmósfera de $N_2$ y a esta solución se le añadieron 2-benciloxietanol (25 mL, 0.154 moles) y NaH (60% min. aceite, 7.4 g, 0.184 moles). La mezcla de reacción se calentó a 35°C por 45 minutos, se enfrió a 0°C, y luego se añadió 3-bromopropina (27.44 mL, 0.308 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y luego se particionó entre EtOAc/$H_2O$. La capa orgánica combinada se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se evaporó in vacuo para producir 24.8 g del producto del título.

CLAR/MS (ES+) m/z $[MH]^+$= 190.48.

## INTERMEDIARIO 41

## Acido 1-etil-6-iodo-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

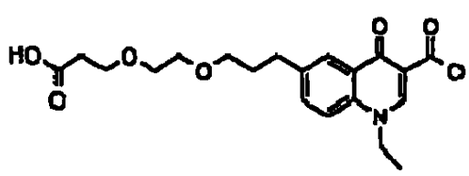



Iniciando a partir de éster etílico del ácido 1,4-dihidro-1-etil-6-iodo-4-oxo-quinolina-3-carboxílico (7.5 g, 0.02 moles) utilizando el procedimiento del intermediario 36a se obtuvo el compuesto del título (7.3 g).

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$= 344.2

## INTERMEDIARIO 42

## Acido 6-{3-[2-(2-Carboxi-etoxi)-etoxi]-propil}-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico



a) Acido 6-[3-(2-benciloxi-etoxi)-prop-1-inil]-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

A una solución del intermediario 41 (10.6 g, 0.03 moles) en MeCN:$H_2O$ = 1:1 (250 mL), se añadió CuI (0.571 g, 0.003 moles) y se agitó por 20 minutos a 50°C. Luego la solución de $Pd(OPh_3)_2Cl_2$ (1.05 g, 0.0014 moles) y el intermediario 40 (10.26 g, 0.0015 moles) en MeCN:$H_2O$= 1:1 (40 mL) se añadieron a la mezcla de reacción y se agitó a 50°C durante toda la

noche. Los solventes orgánicos se evaporaron y se añadió agua (500 mL) al residuo, el pH se ajustó a 12 y la capa de agua se extrajo con diisopropil-éter (3x150 mL). El carbón activado se añadió a la capa de agua, luego se agitó por 15 minutos y se filtró sobre Celite. Después del ajuste del pH a 6 el producto se precipitó. El precipitado se filtró produciendo 10.1 g del producto del título.

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 406.3

$^1$H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.78 (s, 1H); 8.57 (d, 1H); 7.83 (dd, 1H); 7.57 (d, 1H); 7.38-7.27 (m, 5H); 4.60 (s, 2H); 4.48 (s, 2H); 4.39 (q, 2H); 3.82-3.80 (m, 2H); 3.72-3.69 (m, 2H); 1.59 (t, 3H)

$^{13}$C-RMN (75 MHz, CDCl3) δ: 177.79; 166.76; 148.14; 138.51; 138; 136.67; 130.67; 128.39; 126.49; 121.046; 116.53; 109.36; 87.87; 84.27; 73.36; 69.49; 69.49; 59.12; 49.8; 14.66

b) Acido 1-etil-6-[3-(2-hidroxi-etlioxi)-propil]-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

La hidrogenación del intermediario 42a (10 g, 0.025 moles) en MeOH (120 mL) con addition de Pd/C al 10% (3 g) a 4.9 atmósferas por 48 horas produjo el producto del título (6.45 g).

LC/EM (ES+) m/z $[MH]^+$= 320.29

$^1$H-RMN (300 MHz, DMSO) δ: 9.02 (s, 1H); 8.19 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 4.62 (q, 2H); 3.51 (t, 2H); 3.43-3.39 (m, 4H); 2.86 (t, 2H); 1.95-1.85 (m, 2H); 1.43 (t, 3H)

$^{13}$C-RMN (75 MHz, DMSO) δ: 177.62; 166.34; 148.69; 140.52; 137.54; 135.14; 125.65; 124.73; 118.24; 108; 72.18; 69.38; 60.37; 49.10; 31.21; 30.85; 14.76

c) ácido 6-{3-[2-(2-ciano-etoxi)-etoxi]-propil}-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 32, iniciando a partir del intermediario 42b (6.4 g, 0.02 moles) se obtuvo el intermediario 42c (7.2 g).

LC/EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 373.2

$^1$H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ: 8.57 (s, 1H); 8.09 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.59 (dd, 1H); 4.34 (q, 2H); 3.62 (t, 2H); 3.57-3.59 (m, 2H); 3.49-3.51 (m, 2H); 3.42 (t, 2H); 2.76 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 1.34 (t, 3H).

$^{13}$C-RMN (75 MHz, DMSO-d6) δ: 175.38; 167.18; 146.69; 137.15; 136.97; 132.59; 128.09; 125.08; 119.24; 116.53; 110; 69.55; 69.32; 69.29; 65.19; 47.32; 31.01; 30.75; 14.42

d) Acido 6-{3-[2-(2-Carboxi-etoxi)-etoxi]-propil}-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 33, iniciando a partir del intermediario 42c (7.2 g, 0.019 moles) se obtuvo el intermediario 42d (4.2 g).

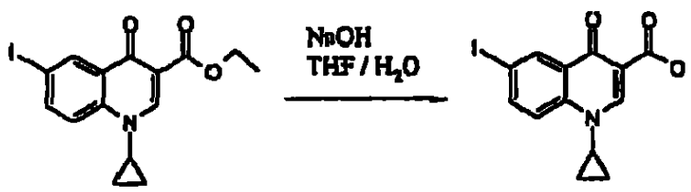
LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 392.2

$^1$H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ: 9.02 (s, 1H); 8.18 (d, 1H); 7.98 (s, 1H); 7.85 (dd, 1H); 4.60 (q, 2H); 3.47-3.53 (ov, 4H); 3.62 (m, 2H); 3.41 (t, 2H); 2.85 (t, 2H); 2.45 (t, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.43 (t, 3H).

$^{13}$C-RMN (75 MHz, DMSO-d6) δ: 177.41; 172.51; 166.09; 148.43; 140.26; 137.32; 134.94; 125.40; 124.51; 117.99; 107.42; 69.54; 69.34; 69.15; 66.15; 48.87; 34.66; 30.96; 30.52; 14.52.

## INTERMEDIARIO 43

### Acido 1-ciclopropil-6-iodo-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

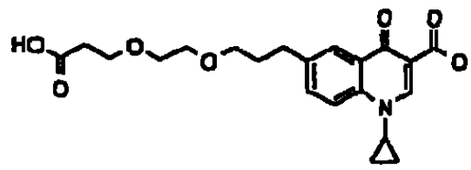



Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 41, iniciando a partir del éster etílico del ácido 1-ciclopropil-6-iodo-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (2.6 g, 6.8 milimoles) se obtuvo el intermediario 43 (2.3 g).

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$= 355.93.

## INTERMEDIARIO 44

## Acido 6-{3-[2-(2-Carboxi-etoxi)-etoxi]-propil}-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico



a) Acido 6-[3-(2-benciloxi-etoxi)-prop-1-inil]-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 42a, utilizando el intermediario 43 (2.3 g, 6.5 milimoles) y el intermediario 40 (2.47 g, 13 milimoles) se obtuvo el intermediario 44a (2.1 g).

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 418.2

b) Acido 1-ciclopropil-6-[3-(2-hidroxi-etoxi)-propil]-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 42b, iniciando a partir del intermediario 44a (2.1 g, 5 milimoles) se obtuvo el intermediario 44b (1.5 g).

LC/EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 332.08

c) Acido 6-{3-[2-(2-ciano-etoxi)-etoxi]-propil}-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 32, iniciando a partir del intermediario 44b (1.34 g, 4 milimoles) se obtuvo el intermediario 44c (1.83 g).

LC/EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 385.03

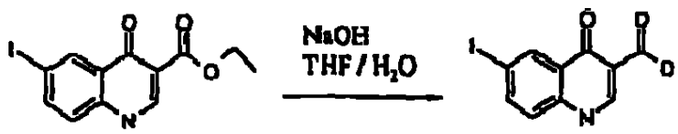
d) Acido 6-{3-[2-(2-Carboxi-etoxi)-etoxi]-propil}-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 33, iniciando a partir del intermediario 44c (1.33 g, 3.5 milimoles) se obtuvo el intermediario 44d (0.64 g).

LC/EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 404.11

**INTERMEDIARIO 45**

**Acido 6-Iodo-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico**

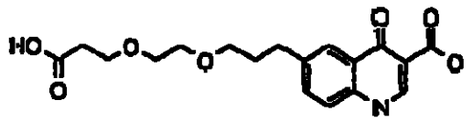



Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 41, iniciando a partir del éster etílico del ácido 6-iodo-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (317 mg, 0.85 milimoles) se obtuvo el intermediario 45 (224 mg).

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 315.97.

## INTERMEDIARIO 46

**Acido 6-[3-[2-(2-Carboxi-etoxi)-etoxi]-propil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico**



a) Acido 6-[3-(2-benciloxi-etoxi)-prop-1-inil]-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 42a, utilizando el intermediario 45 (6 g, 0.02 moles) y el intermediario 40 (7.6 g, 0.04 moles) se obtuvo el intermediario 46a (2.2 g).

LC/EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 378.12.

b) Acido 6-[3-(2-hidroxi-etoxi)-propil]-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 42b, iniciando a partir del intermediario 46a (2 g, 5 milimoles) se obtuvo el intermediario 46b (1 g).

LC/EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 292.01.

c) Acido 6-{3-[2-(2-ciano-etoxi)-etoxi]-propil}-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 32, iniciando a partir del intermediario 46b (0.933 g, 3.2 milimoles) se obtuvo el intermediario 46c (970 mg).

LC/EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 345.09.

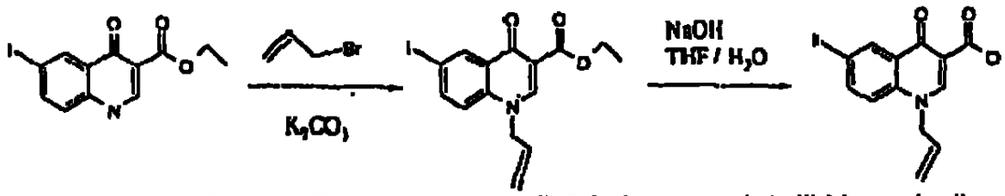
d) Acido 6-{3-[2-(2-Carboxi-etoxi)-etoxi]-propil}-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 33, iniciando a partir del intermediario 46c (970 mg, 2.8 milimoles) se obtuvo el intermediario 46d (0.95 g).

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 364.09.

## INTERMEDIARIO 47

## Acido 1-Alil-6-iodo-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico




a) Ester etílico del ácido 1-Alil-6-iodo-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

En la solución de éster etílico del ácido 6-iodo-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (4 g, 0.0117 moles) y $K_2CO_3$ (3.22 g, 0.023 moles) en

DMF (40 mL), se añadió alil-bromuro (1.48 mL, 0.0176 moles) y se agitó a 65°C por 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y el intermediario 47a se precipitó produciendo 3.3 g del producto del título.

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$= 383.98

$^1$H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ: 8.71 (s, 1H); 8.49 (d, 1H); 8.04 (dd, 1H); 7.53 (d, 1H); 6.00-6.07 (m, 1H); 5.11 (dd, 1H); 5.24 (dd, 1H); 5.03 (d, 2H); 4.23 (q, 2H); 1.29 (t, 3H)

$^{13}$C-RMN (75 MHz, DMSO-d6) δ: 171.60; 164.42; 149.94; 140.71; 138.68; 134.87; 132.65; 129.93; 120.30; 118.06; 110.82; 90.36; 60.02; 54.69; 14.44.

b) Acido 1-Alil-6-iodo-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

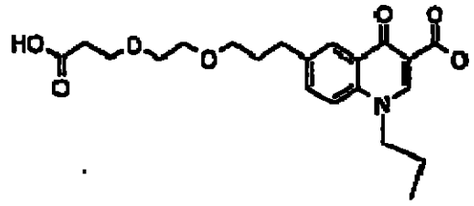
Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 36a, iniciando a partir del intermediario 47a (3.3 g, 8.6 milimoles) se obtuvo el intermediario 47b (2.7 g).

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 355.92.

281

**INTERMEDIARIO 48**

**Acido 6-{3-[2-(2-Carboxi-etoxi)-etoxi]-propil}-4-oxo-1-propil-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico**



a) Acido 1-Alil-6-[3-(2-benciloxi-etoxi)-prop-1-inil]-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 42a, utilizando el intermediario 47b (2.7 g, 76 milimoles) y el intermediario 40 (2.9 g, 15.2 milimoles) se obtuvo el intermediario 48a (2.7 g).

LC/EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 418.12.

b) Acido 6-[3-(2-hidroxi-etoxi)-propil]-4-oxo-1-propil-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 42b, iniciando a partir del intermediario 48a (1.1 g, 2.6 milimoles) se obtuvo el intermediario 48b (740 mg).

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 334.10.

c) Acido 6-{3-[2-(2-ciano-etoxi)-etoxi]-propil}-4-oxo-1-propil-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 32, iniciando a partir del intermediario 48b (740 mg, 2.2 milimoles) se obtuvo el intermediario 48c (900 mg).

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 387.16.

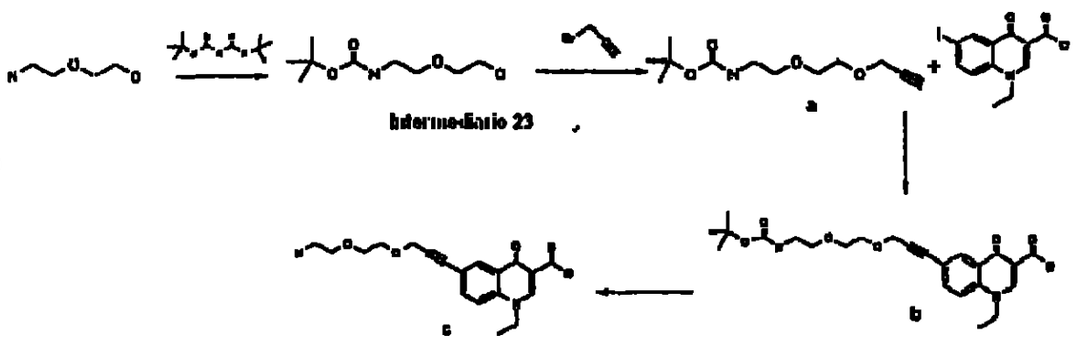
d) Acido 6-{3-[2-(2-Carboxi-etoxi)-etoxi]-propil}-4-oxo-1-propil-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 33, iniciando a partir del intermediario 48c (900 mg, 2.3 mmilimoles) se obtuvo el intermediario 48d (950 mg).

LC/EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 406.16.

**INTERMEDIARIO 49**

**Acido 6-{3-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-prop-1-inil}-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico**



a) Ester ter-butílico del ácido [2-(2-prop-2-iniloxi-etoxi)-etil]-carbámico

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 9b, iniciando a partir del intermediario 23 (2.87 g, 14 milimoles) se obtuvo el intermediario 49a (3 g).

b) Acido 6-[3-[2-(2-ter-butoxicarbonilamino-etoxi)-etoxi]-prop-1-inil]-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 9c, iniciando a partir del ácido 1-etil-6-iodo-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (2 g, 5.8 milimoles) y el intermediario 49a (1.7 g, 6.9 milimoles) se obtuvo el intermediario 49b (3.9 g).

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 458.5.

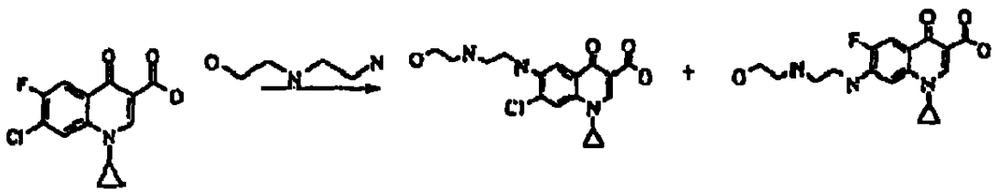
c) Acido 6-[3-[2-(2Amino-etoxi)-etoxi]-prop-1-inil]-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 9d, iniciando a partir del intermediario 49b (3.9 g, 8.5 milimoles) se obtuvo el intermediario 49c sin purificar. Después de la purificación mediante la cromatografía en columna (eluyente:DCM:MeOH:$NH_3$ = 90:15:1.5) se obtuvo el producto del título (0.9 g)

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 359.

**INTERMEDIARIO 50**

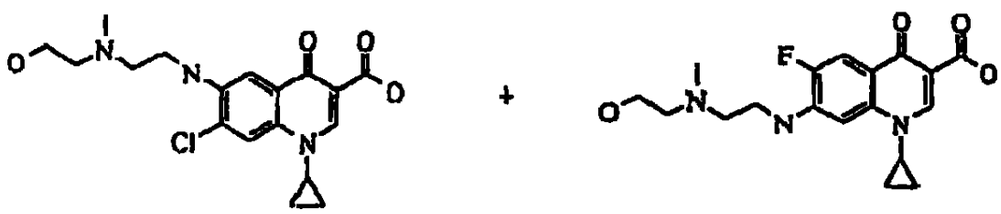
**Acido 1-Ciclopropil-7-cloro-6-[2-(2-hidroxi-etilamino)-etilamino]-4-ox - 1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (A) y Acido 1-Ciclopropil-6-fluoro-7-[2-(2-hidroxi-etilamino)-etilamino]-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (B)**



Utilizando utilizando un procedimiento similar como se describió en los intermediarios 6A y 6B iniciando a partir del ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (8.65 g, 30.8 milimoles) y 2-(2-aminoetilamino)etanol (5 equivalentes.) se obtuvo la mezcla de (8.5 g) derivados de cloro y fluoro.

**INTERMEDIARIO 51**

**Acido 1-cloro-1-ciclopropil-6-[2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-etilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (A) y Acido 6-Fluoro-1-ciclopropil-7-[2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-etilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (B)**



A la mezcla de intermediarios 50A y B (2.23 g) en $CHCl_3$ (40 mL) se le añadió formaldehído (2 equivalentes, 355 µL) y ácido fórmico (3.7 equivalentes, 892 µL) y se calentó en un vial con tapón de rosca a 60°C por 4 horas. El solvente se evaporó, al residuo se le añadieron agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL), el pH se ajustó a 9 y la capa de agua se lavó con acetato de etilo. Entonces el pH de la capa de agua se ajustó a pH 6-7 con el HCl produciendo el intermediario 51A (389 mg) como un precipitado de color amarillo. LC-EM [$ES^+$] m/z: 380.

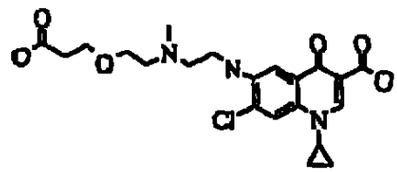
$^1$H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ: 8.6; 8.3; 7.4; 6.3; 5.2; 3.8; 3.7; 3.6; 3.3; 3.1; 2.7; 1.3; 1.2.

$^{13}$C-RMN (75 MHz, DMSO-d6) δ: 176.7; 166.3; 146.1; 142.6; 132.7; 126.9; 125.6; 119.4; 106.5; 103.2; 57.8; 53.9; 40.8; 36.0.

El intermediario 51B se aisló a partir de un licor madre como un sólido de color amarillo (1.657 g).

**INTERMEDIARIO 52**

**Acido 6-(2-{[2-(2-Carboxi-etoxi)-etil]-metil-amino}-etilamino)-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico**



a) Acido 7-cloro-6-(2-{[2-(2-ciano-etoxi)-etil]-metil-amino}-etilamino)-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 32, iniciando a partir del intermediario 51a (2.68 g, 7 milimoles) se obtuvo el intermediario 52a (1.76 mg).

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 433.

b) Acido 6-(2-{[2-(2-Carboxi-etoxi)-etil]-metil-amino}-etilamino)-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

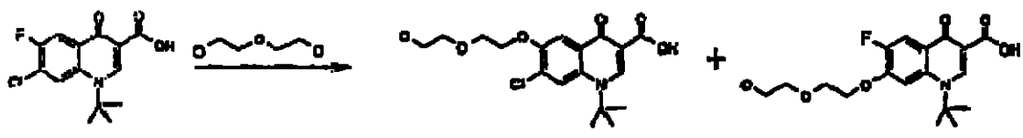
Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 33, iniciando a partir del intermediario 52a (1.7 g, 4 milimoles) se obtuvo el compuesto del título (730 mg).

LC/EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 452.

$^1$H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 8.6; 8.3; 7.5; 6.2; 3.8; 3.7; 3.6; 2.9; 2.8; 1.3; 1.2.

## INTERMEDIARIO 53

## Acido 1-ter-Butil-7-cloro-6-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico



A una solución de dietilen glicol (19 ml, 0.2 moles, 20 equivalentes) y DMSO (15 ml) lentamente se añadió KO-tBu (4.5 g, 0.4 moles, 4 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó hasta 90°C y lentamente se añadió ácido 1-ter-butil-7-cloro-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (3 g, 0.01 moles). Luego la mezcla se agitó a 105°C por 6 horas y luego se dejó durante toda la noche a temperatura ambiente. Luego se añadió agua (70 ml), el pH se ajustó a 3.5 y se colocó dentro del refrigerador, el producto se precipitó. El precipitado se filtró produciendo 1.1 g del producto del título.

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 383.8.

## INTERMEDIARIO 54

## Acido 6-{2-[2-(2-carboxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico



a) Acido 1-ter-Butil-7-cloro-6-{2-[2-(2-ciano-etoxi)-etoxi]-etoxi}-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 32, iniciando a partir del intermediario 53 (1 g, 2.6 milimoles) se obtuvo el intermediario 54a (780 mg).

LC/EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 436.9.



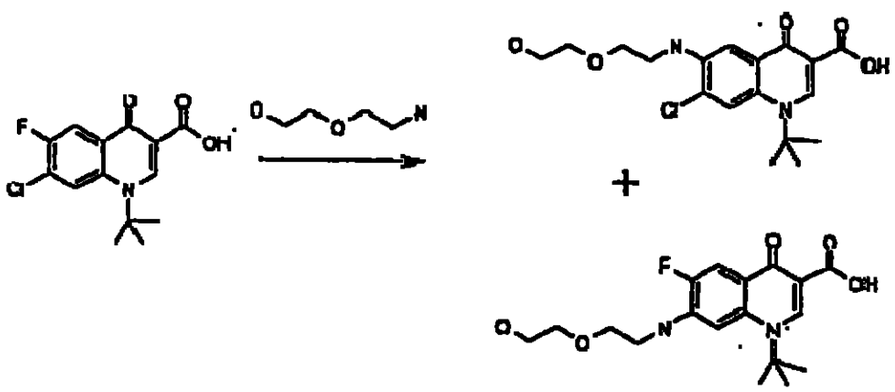
b) Acido 6-[2-[2-(2-carboxi-etoxi)-etoxi]-etoxi]-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 33, iniciando a partir del intermediario 54a (700 mg, 1.5 milimoles) se obtuvo el compuesto del título (430 mg).

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 399.8.

## INTERMEDIARIO 55

## Acido 1-ter-butil-7-cloro-6-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etilamino]-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (A) y Acido 1-ter-butil-6-fluoro-7-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etilamino]-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (B)



A una mezcla de ácido 1-ter-butil-7-cloro-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (3 g, 10 milimoles) en 1-metil-2-pirrolidona (20

ml) se le añadió 2-(2-amino-etoxi)-etanol ml, 50 milimoles, 5 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a 110°C por 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con $H_2O$ (20 ml) y $CH_2Cl_2$ (50 ml) y el pH se ajustó a 13. La capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$ (2 x 30 ml) y el pH se ajustó a 3.5. Después de 5 minutos en el refrigerador se presentó la precipitación. El precipitado se filtró produciendo 1.83 g de los compuestos del título (de conformidad con LC-EM una mezcla del intermediario 55A y del intermediario 55B en una relación 2:1). El filtrado se dejó a 5°C por 1 hora produciendo una cantidad adicional (0.75 g) del intermediario 55A y del intermediario 55B en una relación 1:1.

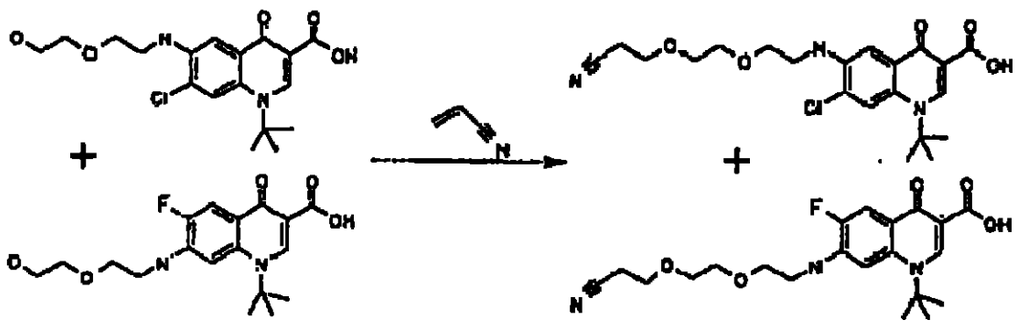
LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 382.8 (intermediario 55A)

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 366.4 (intermediario 55B)

## INTERMEDIARIO 56

## Acido 6-{2-[2-(2-carboxi-etoxi)-etoxi]-etilamino}-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (C) y Acido 7-{2-[2-(2-carboxi-etoxi)-etoxi]-etilamino}-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3 carboxílico (D)

a) Acido 1-ter-butil-7-cloro-6-{2-[2-(2-ciano-etoxi)-etoxi]-etilamino2-4-oxo-1,4dihidro-quinolina-3-carboxílico (A) y ácido 1-ter-butil-7-{2-[2-(2-ciano-etoxi)-etoxi]-etilamino}-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (B)

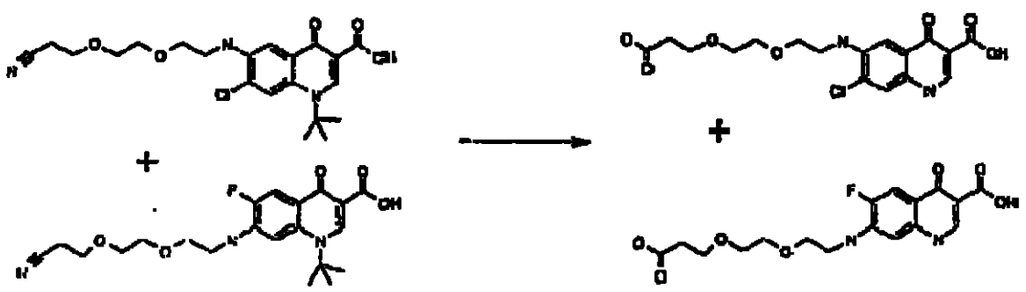


Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 32, iniciando a partir de una mezcla del intermediario 55A y del intermediario 55B (1.5 g, 3.9 milimoles) se obtuvo una mezcla del intermediario 56A y del intermediario 56B (1.3 g) en una relación 2:1.

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 435.9 (intermediario 56A)

LC/EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 419.5 (intermediario 56B)

b) Acido 6-{2-[2-(2-carboxi-etoxi)-etoxi]-etilamino}-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (C) y Acido 7-{2-[2-(2-carboxi-etoxi)-etoxi]-etilamino}-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (D)



Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en el intermediario 33, iniciando a partir de una mezcla del intermediario 56A y del

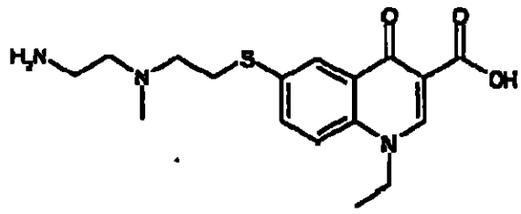
intermediario 56B (1.3 g, 2.98 milimoles) se obtuvo una mezcla del intermediario 56C y del intermediario 56D (850 mg) en una relación 3:1.

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 398.8 (intermediario 56C)

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 382.3 (intermediario 56D)

## INTERMEDIARIO 57

**bis-trifluoroacetato del ácido 6-{(2-[(2-aminoetil)(metil)amino]etil)tio)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico**



a) Ester etílico del ácido 6-Bromo-1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico.

Una mezcla de carbonato de potasio (10.4 g, 74.7 milimoles) y ácido 6-bromoquinolona-3-carboxílico (10.0 g, 37.3 milimoles) en dimetilformamida (100 mL) se calentó a 40°C bajo argón por 10 minutos, luego se añadió iodoetano (12 mL, 150 milimoles). Después de 14 horas la mezcla se enfrió y el DMF se evaporó. El residuo se trató con agua (40 mL), se enfrió a 5°C y se filtró bajo vacío. El sólido de color crema resultante se secó bajo vacío para producir el compuesto del título (11.2 g).

$^1$H-RMN (D6-DMSO) δ: 1.41 (3H, J = 7.12 Hz); 1.54 (3H, = 7.24 Hz); 4.24 (2H, J = 7.24 Hz); 4.40 (2H, J = 7.12 Hz);7.34 (1H, d, J = 9 Hz); 7.76(1H, d x d, J = 2.4 & 9 Hz); 8.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.49 (1H, s).

b) Ester etílico del ácido 6-[[2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)etil]tio}-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico.

Una mezcla de 1,1-dimetiletil(2-oxoetil)carbamato (5.0 g, 30 milimoles), carbonato de potasio (4.0 g, 30 milimoles) y el intermediario 57a (5.0 g, 1.5 milimoles) en DMSO (50 mL) se calentó a 90°C. Después de 16 horas la reacción se enfrió y se vertió dentro de agua (200 mL), el material orgánico se extrajo en diclorometano (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron para producir un sólido de color café. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano que contenía una concentración en incremento de metanol/hidróxido de amonio produjo el compuesto del título como un sólido blanco.

ESEM m/z $[MH]^+$ = 421.2.

c) trifluoroacetato del éster etílico del ácido 6-[(2-aminoetil)tio]-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico.

Una solución del intermediario 57b (1.04 g, 2.47 milimoles) en ácido trifluoroacético (25 mL) se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 minutos el exceso de ácido trifluoroacético se evaporó para producir el compuesto del título como un sólido de color café claro (1.32 g).

ESEM m/z $[MH]^+$ = 321.2.

d) Ester etílico del ácido 6-[(2-{[2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)etil]amino}etil)tio]-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico.

Una mezcla del intermediario 57c (1.00, 2.47 milimoles), 1,1-dimetiletil(2-oxoetil)carbamato (0.47 g, 2.96 milimoles) y acetato de sodio (0.51 g, 6.8 milimoles) en 1% de ácido acético en metanol (20 mL) se dejó agitar por 10 minutos a temperatura ambiente antes de añadir cianoborohidruro de sodio (0.31 g, 4.94 milimoles). Después de 20 horas se añadió un lote adicional (0.18 g, 1.13 milimoles) del aldehído. Después de 3 días la reacción se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-10% [9:1 metanol/amonio 20 M] en diclorometano para producir el compuesto deseado contaminado con el producto bis-alquilatado (0.80 g). La cromatografía en fase reversa sobre C18 sílice eluyendo con 0.5% de ácido fórmico acuoso/0.5% de ácido fórmico acetonitrilo produjo el compuesto del título (0.42 g).

ESEM m/z $[MH]^+$ = 464.1.

e) Ester etílico del ácido 6-({2-[[2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)etil](metil)amino]etil}tio)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico.

A una mezcla del intermediario 57d (0.356 g, 0.617 milimoles) y carbonato de potasio (0.13 g, 0.93 milimoles) en DMF seco (8 mL) se añadió iodometano (0.043 mL, 0.69 milimoles). Después de agitar a temperatura

ambiente por 48 horas, el solvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-10% [9:1 metanol/amoniaco 20 M] en diclorometano para producir el compuesto del título (0.147 g).

ESEM m/z $[MH]^+$ = 478.2.

e) Ester etílico del ácido 6-({2-[[2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)etil](metil)amino]etil}tio)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico.

A una mezcla de intermediario 57d (0.356 g, 0.617 milimoles) y carbonato de potasio (0.13 g, 0.93 milimoles) en DMF seco (8 mL) se le añadió iodometano (0.043 mL, 0.69 milimoles). Después de agitar a temperatura ambiente por 48 horas el solvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-10% [9:1 metanol/amoniaco 20 M] en diclorometano para producir el compuesto del título (0.147 g).

ESEM m/z $[MH]^+$ = 478.2.

f) Acido 6-({2-[[2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)etil](metil)amino]etil}tio)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico.

El intermediario 57e (0.132 g, 0.27 milimoles) en dioxano (5 mL), agua (1 mL) e hidróxido de sodio 2M (1.3 mL) se agitaron a temperatura ambiente. Después de 20 horas se añadió dióxido de carbono sólido, pH 9, y

el solvente se evaporó para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco (0.104 g).

ESEM m/z $[MH]^+$ = 450.2.

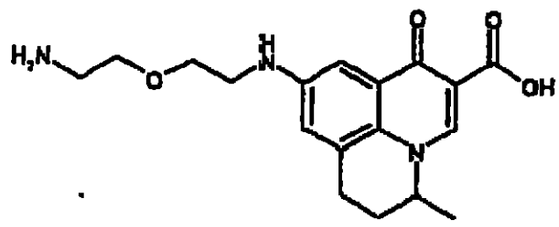
g) bis-trifluoroacetato del ácido 6-({2-[(2-aminoetil)(metil)amino]etil}tio)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico.

Una solución del intermediario 57f (0.104 g, 0.23 milimoles) en ácido trifluoroacético (5 mL) se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 minutos el exceso de ácido trifluoroacético se evaporó y el producto sin purificar resultante se sometió a cromatografía en fase reversa sobre C18 silice eluyendo con 1% de ácido trifluoroacético acuoso/acetonitrilo se produjo el compuesto del título como una goma incolora (0.134 g)

ESEM m/z $[MH]^+$ = 350.

**INTERMEDIARIO 58**

**Acido 9-({2-[(2-aminoetil)oxi]etil}amino)-5-metil-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico**



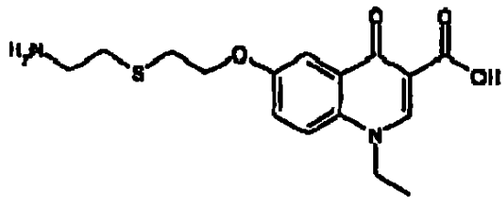
Una mezcla de ácido 9-fluoro-5-(RS)-metil-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico (0.13 g, 0.5 milimoles) {2-[(2-

aminoetil)oxi]etil}amina (0.25 mL, 2.4 milimoles) en N-metil pirrolidinona (0.25 mL) se sometió a irradiación de microondas resultando en una temperatura interna de 200°C. Después de 0.5 horas la mezcla se enfrió y se purificó mediante autoprep dirigida por masa eluyendo con ácido fórmico/agua/acetonitrilo para producir el compuesto del título como un aceite de color amarillo (0.146 g).

ESEM m/z $[MH]^+$ = 346.4.

**INTERMEDIARIO 59**

**Acido 6-({2-[(2-aminoetil)tio]etil}oxi)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico**



a) Ester etílico del ácido 1-etil-6-[(2-hidroxietil)oxi]-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico .

Una mezcla de etil 1-etil-6-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxilato (0.261 g, 1.0 milimoles), carbonato de potasio (0.345 g, 2.5 milimoles) y iodoetanol (0.078 mL, 1.0 milimoles) en DMF (3 mL) se calentó a 80°C, después de esto se añadió una porción adicional de carbonato de potasio (0.345 g) y iodoetanol (0.078 mL). El calentamiento se continuó por 16 horas. La mezcla se enfrió, se concentró y el residuo se sometió a

cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-20% de metanol en acetato de etilo para producir el compuesto del título (0.144 g).

ESEM m/z $[MH]^+$= 262.2.

b) éster etílico del ácido 1-etil-6-((2-[(metilsulfonil)oxi]etil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico.

Una suspension del intermediario 59a (0.117 g, 0.38 milimoles) en una mezcla de diclorometano (5 mL) y trietilamina (0.212 mL) se trató con cloruro de metanosulfonilo (0.065 mL, 0.845 milimoles). Después de 1 hora la mezcla se concentró para producir el éster de metanosulfonato sin purificar el cual se utilizó sin purificación adicional.

ESEM m/z $[MH]^+$ = 384.3.

c) Ester etílico del ácido 6-[(2-([2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)etil]tio}etil)oxi]-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico.

El intermediario 59b (0.147 g, 0.38 milimoles) se suspendió en DMF (5 mL) y se trató con yoduro de sodio (0.058 g, 0.384 milimoles), 1,1-dimetiletil (2-mercaptoetil)carbamato (0.047 mL, 0.576 milimoles) y carbonato de potasio (0.0.265 g, 1.42 milimoles). Después de 4.5 horas a temperatura ambiente se añadió una porción adicional de 1,1-dimetiletil (2-mercaptoetil)carbamato (0.097 mL, 1.18 milimoles), carbonato de potasio (0.08 g, 0.57 milimoles) y DMSO (5 mL). Después de agitar durante toda la

noche la mezcla se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado se evaporó y se sometió a secado por congelamiento para remover el DMSO. El residuo se purificó mediante autopreparación dirigida por masa eluyendo con ácido fórmico/agua/acetonitrilo para producir el compuesto del título (0.113 g).

ESEM m/z $[MH]^+$ = 465.3.

d) Acido 6-[(2-{[2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)etil]tio}etil)oxi]-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico.

A una solución del intermediario 59c (0.113 g, 0.24 milimoles) en THF (3 mL) se le añadió hidróxido de sodio 2M (0.134 mL, 0.26 milimoles). Después de agitación a 50°C por 18 horas la mezcla se enfrió y se trató con dióxido de carbono sólido. La evaporación produjo el compuesto del título (0.130 g).

ESEM m/z $[M+H]^+$ = 437.3.

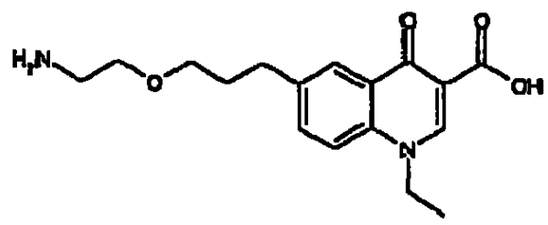
e) trifluoroacetato del ácido 6-({2-[(2-aminoetil)tio]etil}oxi)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico.

A una solución del intermediario 59d (0.130 g, 0.24 milimoles) en diclorometano (5 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (2 mL). Después de agitar por 0.5 horas la mezcla se concentró para producir el compuesto del título (0.11 g).

ESEM m/z $[M+H]^+$ = 337.3.

## INTERMEDIARIO 60

## Acido 6-{3-[(2-aminoetil)oxi]propil}-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico



a) Ester etílico del ácido 6-(3-{[2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)etil]oxi}-1-propin-1-il)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico.

Una solución de éster etílico del ácido 1-etil-6-iodo-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico (4.95 g, 15.6 milimoles) y yoduro de cobre (0.03 g) en acetonitrilo seco (120 mL) y trietilamina (76 mL) se desoxigenó purgando con argón por 20 minutos. La mezcla resultante se trató con dicloruro de bis-tri-fenilfosfino paladio (0.13 g) y 1,1-dimetiletil[2-(propiloxi)etil]carbamato (4.05 g, 20.3 milimoles). Después de 3 horas la mezcla se concentró y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-4% [9:1 metanol/amoniaco 20 M] en diclorometano para producir el compuesto del título (6.71 g).

ESEM m/z $[M+H]^+$ = 443.2.

b) Ester etílico del ácido 6-(3-{[2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)etil]oxi}propil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico.

Una mezcla del intermediario 60a (6.76 g, 15.1 milimoles) y 10% de paladio carbón activado (0.7 g) suspendido en etanol (250 mL) se hidrogenó a presión atmosférica y a temperatura ambiente. Después de 4 horas la reacción se filtró y el solvente se evaporó para producir el compuesto del título como una espuma de color amarillo (5.95 g).

ESEM m/z $[M+H]^+$ = 447.2.

c) Acido 6-(3-{[2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)etil]oxi}propil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico.

Una solución del intermediario 60b (1.07 g, 2.40 milimoles) en dioxano (35 mL) y etanol (10 mL) se trató con hidróxido de sodio 1M (27 mL). Después de 4 horas se añadió dióxido de carbono sólido y la mezcla se concentró para producir el compuesto del título como un sólido blanco (1.0 g).

ESEM m/z $[M+H]^+$ = 419.2.

d) Acido 6-{3-[(2-aminoetil)oxi]propil}-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico ácido trifluoroacético.

Una mezcla de intermediario 60c y ácido trifluoroacético se agitó a temperatura ambiente. Después de 0.5 horas el solvente se evaporó y el

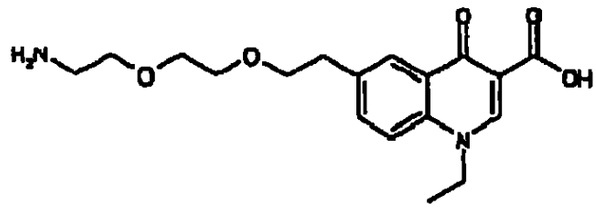
301

residuo se sometió a cromatografía en fase reversa sobre C18 sílice eluyendo con 1% de ácido trifluoroacético/agua/acetonitrilo. El aceite resultante se disolvió en metanol y se precipitó con dietil éter para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco (0.43 g).

ESEM m/z $[M+H]^+$ = 319.2.

**INTERMEDIARIO 61**

**Clorhidrato del ácido 6-[2-({2-[(2-Amino etil)oxi]etil}oxi)etil]-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico**



a) Ester etílico del ácido 1-etil-6-[2-({2-[(2-hidroxietil)oxi]etil}oxi)etil]-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico

A una mezcla en agitación de éster etílico del ácido 1,4-dihidro-6-iodo-4-oxo-quinolina-3-carboxílico (8.55 g, 23.0 milimoles), trietilamina (4.82 mL, 34.6 milimoles), y 2-[[2-(eteniloxi)etil]oxi]etanol (6.29 mL, 46.1 milimoles) en tolueno (25 mL) se le añadió 10% de paladio sobre carbón activado (0.245 g) y la mezcla se calentó a 100°C. Después de 3 horas el solvente se removió in vacuo para producir un residuo el cual se tomó en acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con una solución acuosa de fosfato de sodio diácido, se secó ($Na_2SO_4$), se filtró, y se concentró in vacuo para producir un mezcla que contenía éster etílico del ácido 1-etil-6-[2-({2-[(2-

hidroxietil)oxi]etil}oxi)etenil]-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico como un aceite de color café (12.13 g), ESEM m/z 376.3 $[M+H]^+$ el cual se utilizó sin purificación adicional. Una solución de este material en acetato de etilo (50 mL), y diclorometano (100 mL) se hidrogenó sobre 10% de paladio sobre carbón activado (2 g) a presión atmosférica, con la adición extra de 10% de paladio sobre carbón activado (5 g) durante el curso de la reacción. Después de 72 horas el catalizador se removió mediante filtración, y el filtrado se concentró in vacuo para producir un residuo el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 0-7% de amoniaco metanólico [2M] en diclorometano) para producir un mezcla (4.21 g) la cual se tomó en diclorometano (140 mL) y se hidrogenó sobre 10% de paladio sobre carbón activado (2 g) a presión atmosférica por 14 horas. Luego se añadió de manera adicional 10% de paladio sobre carbón activado (2.6 g) y la mezcla se hidrogenó a 3.16 $kg/cm^2$ por 29 horas. Luego la mezcla mezcla se filtró y se concentró in vacuo para producir un residuo el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 0-6% de amoniaco metanólico [2M] en diclorometano) para producir un mezcla la cual se tomó en acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa de fosfato de sodio diácido, se secó ($Na_2SO_4$), se filtró, y se concentró in vacuo para producir el compuesto del título como un aceite de color café/amarillo (2.15 g).

ESMS m/z $[M+H]^+$ = 378.2.

b) Ester etílico del ácido 6-(10,10-Dióxido-3,6,9-trioxa-10-tiaundec-1-il)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico

Una solución del intermediario 61a (1.58 g, 4.17 milimoles) en diclorometano (30 mL) a 0°C se trató con trietilamina (0.99 mL, 7.10 milimoles), seguido por cloruro de metansulfonilo (0.42 mL, 5.43 milimoles), y la mezcla se agitó por 2 horas. Luego se añadió solución saturada de carbonato ácido de sodio (20 mL) y el solvente orgánico se removió in vacuo. La mezcla acuosa se ajustó a pH 11 mediante la adición de una solución acuosa de carbonato sódico, luego se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron, y se concentraron in vacuo para producir el compuesto del título como una goma de color amarillo claro (2.04 g).

ESEM m/z $[M+H]^+$ = 456.3.

c) Ester etílico del ácido 6-[2-({2-[(2-Azidoetil)oxi]etil}oxi)etil]-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico

Una solución del intermediario 61b (1.90 g, 4.17 milimoles) en diclorometano (20 mL) se trató con azida de 1,1,3,3-tetrametilguanidinio (1.95 g, 12.3 milimoles) y se agitó a temperatura ambiente por 21 horas, luego a reflujo por 27 horas. Se añadió azida de 1,1,3,3-tetrametilguanidinio extra (0.30 g, 1.90 milimoles), y la mezcla se calentó a reflujo por 8 horas adicionales. La mezcla se concentró in vacuo para producir un residuo el cual se tomó en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó ($Na_2SO_4$), se filtró, y se

concentró in vacuo para producir un residuo el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 0-6% de amoniaco metanólico [2M] en diclorometano) para producir el compuesto del título como una goma incolora (1.49 g).

ESEM m/z $[M+H]^+$ = 403.3.

d) Acido 6-[2-({2-[(2-Azidoetil)oxi]etil}oxi)etil]-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico

Una solución del intermediario 61c (1.47 g, 3.64 milimoles) en 1,4-dioxano (20 mL) se trató con hidróxido de sodio acuoso 2N (3.64 mL). Después de 20 horas la mezcla se concentró in vacuo para producir un residuo el cual se tomó en agua, y se trató con un exceso de dióxido de carbono sólido. El precipitado resultante se removió mediante filtración y se secó in vacuo para producir el compuesto del título como un sólido de color crema (1.09 g).

ESEM m/z $[M+H]^+$ = 375.2.

e) Clorhidrato del ácido 6-[2-({2-[(2-Aminoetil)oxi]etil}oxi)etil]-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico

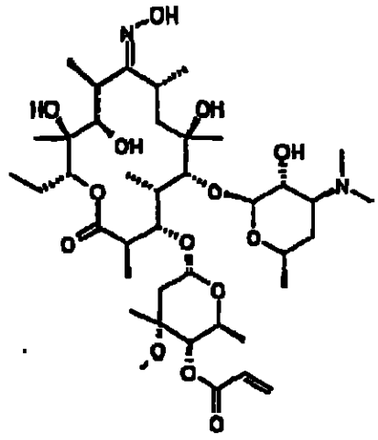
Una solución del intermediario 61d (1.07 g, 2.87 milimoles) en tetrahidrofurano (30 mL) se trató con trifenilfosfina (1.50 g, 5.73 milimoles) y se agitó por 20 minutos. Se añadió agua (2 mL) y la agitación se continuó por 21 horas. El solvente se removió entonces in vacuo para producir un residuo

el cual se tomó en ácido clorhídrico (2 N) y se lavó con acetato de etilo. La solución acuosa se concentró in vacuo para producir un residuo el cual se tomó en agua y la solución se liofilizó para producir el compuesto del título como un sólido de color crema (0.63 g).

ESEM m/z $[M+H]^+$ = 349.3.

## INTERMEDIARIO 62

## O-(9E)-hidroximino-4"-O-propenoil eritromicina A

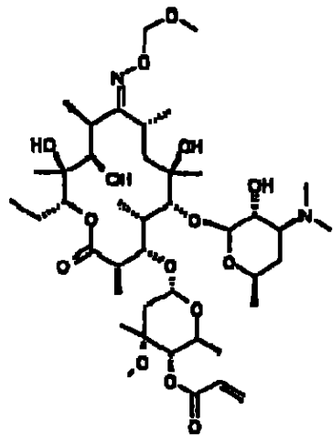


El compuesto del título (1.0 g) se preparó de conformidad con el procedimiento descrito para el intermediario 14 iniciando a partir de 2'-O-acetil-O-(9E)-acetilhidroximino eritromicina A.

ESEM m/z $[M+H]^+$ = 803.5.

## INTERMEDIARIO 63

### O-(9E)-metoximetiloximino-4"-O-propenoil eritromicina A

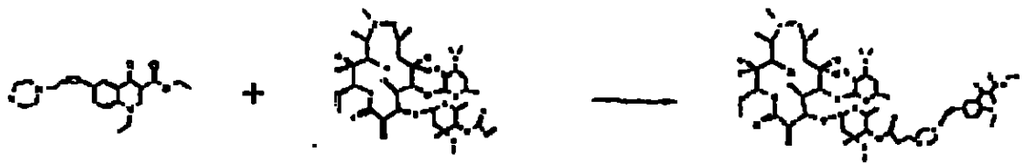


El compuesto del título (1.43 g) se preparó de conformidad con el procedimiento descrito para el intermediario 14 iniciando a partir de 2'-O-acetil-(9E)-metoximetiloximino-eritromicina A.

ESEM m/z $[M+H]^+$ = 877.7.

## EJEMPLO 1

### 4"-O-(3-{4-[3-(3-etoxicarbonil-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-prop-2-inil]-piperazin-1-il}-propionil)-azitromicina



A la solución de 4"acriloil-azitromicina (0.4916 g, 0.613 milimoles) en acetonitrilo (20 mL) se le añadieron el intermediario 5 (0.9 mg, 2.45 milimoles), trietilamina (0.273 mL) y agua (0.685 mL) y la suspensión se

307
405

calentó a 90°C por 24 horas. El solvente se evaporó y el residuo se extrajo con DCM y agua (2x50 mL). La capa orgánica se lavó con NaCl y $NaHCO_3$ (2x50 mL), se secó sobre $K_2CO_3$ y se evaporó in vacuo. El producto se precipitó a partir de EtOAc/n-hexano produciendo el producto (0.35 g). El producto (0.17 g) se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH:$NH_3$ = 90:3:0.5) que produjo el compuesto del título (0.05 g).

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1170.6

$^1$H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.57 (1H, Q), 8.53 (1H, Q), 7.68 (1H, Q), 7.41 (1H, Q), 5.21 (1H, H-1"), 4.70 (2H, H-13+H-4"), 4.56 (1H, H-1'), 4.38 (3H, Q+H-5"), 4.25 (3H, Q+H-3), 3.82 (1H, H-5'), 3.68 (1H, H-11), 3.61 (1H, H-5), 3.53 (2H, $CH_2$), 3.31 (3H, H-3"OMe), 3.25 (1H, H-2"), 2.71 (12H, H-2, H-10, $CH_2$, 4x$CH_2$-P), 2.54 (4H, H-9a, H-3', $CH_2$), 2.38 (1H, H-2"a), 2.31 (6H, 3'NMe2), 2.02 (3H, H-4, H-8, H-9b), 1.91 (1H, H-14a), 1.75 (1H, H-7a), 1.68 (1H, H-4'a), 1.62 (1H, H-2"b), 1.55 (3H, Q), 1.48 (1H, H-14b), 1.41 (3H, Q), 1.30 (3H, 6Me), 1.28 (1H, H-2'b), 1.25 (1H, H-7b), 1.19 (6H, 5'Me+2Me), 1.18 (3H, 5"Me), 1.14 (3H, 3"Me), 1.10 (3H, 12Me), 1.09 (3H, 10Me), 1.04 (3H, 4Me), 0.89 (6H, 8Me+14Me)

$^{13}$C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 178.99,173.57, 172.02, 165.67, 148.56, 138.05, 135.40, 131.57, 129.16, 120.12, 115.69, 111.57, 102.35, 85.98, 84.13, 83.21, 78.81, 77.67, 77.48, 74.24, 73.65, 73.55, 73.06, 70.92, 70.11, 67.84, 65.70, 63.02, 62.57, 61.00, 53.46, 52.80, 52.11, 49.43, 48.93, 47.71, 45.23, 42.29, 42.20, 40.39, 36.23, 34.96, 32.50, 29.70, 29.01, 27.60,

26.80, 21.98, 21.89, 21.35, 21.31, 17.83, 16.22, 14.54, 14.50, 14.45, 11.29, 9.03, 7.34.

## EJEMPLO 2

**4"-O-(3-{4-[3-(3-etoxicarbonil-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)propil]-piperazin-1-il}-propionil)-azitromicina**




La hidrogenación del ejemplo 1 (0.25 mg) en metanol (20 mL) con adición de Pd/C al 10% (100 mg) a 4.9 atmósferas por 20 horas produjo el producto del título.

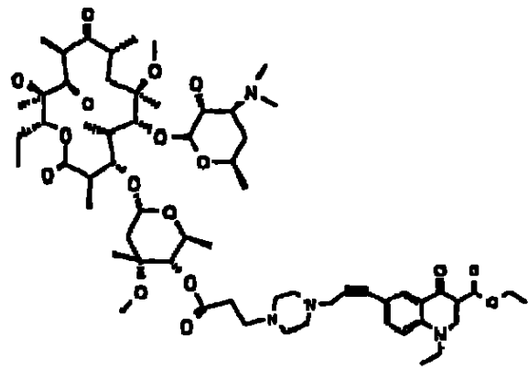
EM (ES+) m/z: $[MH]^+$= 1174.8

$^{13}$C-RMN (75 MHz, DMSO) δ: 177.61, 173.24, 172.11, 165.24, 164.40, 163.56, 158.99, 154.18, 148.98, 139.37, 137.31, 133.76, 129.03, 125.90, 116.94, 110.30, 102.61, 94.91, 83.91, 78.45, 77.97, 76.89, 75.46, 74.11, 73.18, 72.99, 71.03, 69.18, 67.28, 65.40, 62.73, 62.00, 53.13, 49.33, 48.72, 45.13, 72.28, 42.20, 40.86, 40.82, 36.29, 34.84, 32.99, 32.73, 30.69, 28.47, 27.98, 25.93, 22.61, 22.32, 21.48, 21.24, 18.29, 18.22, 15.16, 14.95, 14.85, 11.48, 9.50, 7.30.

309

## EJEMPLO 3

**4"-O-(3-{4-[3-(3-etoxicarbonil-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-prop-2-inil]-piperazin-1-il}-propionil)-6-O-metil-eritromicina A**



Utilizando el procedimiento del ejemplo 1, el intermediario 5 y el intermediario 20 produjeron el compuesto del título.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1169.9

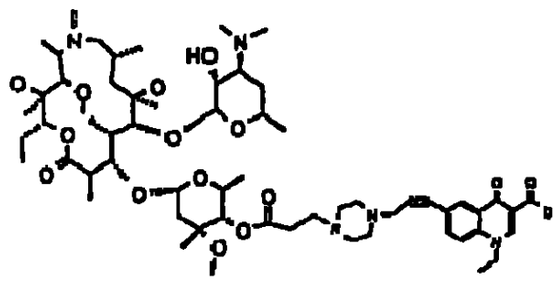
$^1$H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.58 (1H, Q), 8.48 (1H, Q),7.68 (1H, Q), 7.39 (1H, Q), 5.07 (1H, H-13), 4.98 (1H, H-1"), 4.68 (1H, H-4"), 4.60 (1H, H-1'), 4.39 (2H, $CH_2$-Q), 4.34 (1H, H-5"), 4.25 (2H, $CH_2$-Q), 3.77 (1H, H-3), 3.76 (2H, H-5'+H-11), 3.65 (1H, H-5), 3.53 (2H, $CH_2$), 3.30 (3H, 3"OMe), 3.22 (1H, H-2'), 3.03 (3H, 6OMe), 2.98 (1H, H-10), 2.91 (1H, H-2), 2.74 (10H, $CH_2$+4x$CH_2$-P), 2.57 (4H, $CH_2$+H-8+H-3'), 2.40 (1H, H-2"a), 2.35 (6H, 3'$NMe_2$), 1.94 (1H, H-4), 1.89 (1H, H-14a), 1.83 (1H, H-7a), 1.70 (1H, H-4'a), 1.65 (1H, H-2"b), 1.61 (1H, H-7b), 1.55 (3H, $CH_3$-Q), 1.47 (1H, H-14b), 1.41 (3H, $CH_3$-Q), 1.37 (3H, 6Me), 1.24 (1H, H-4'b), 1.20 (3H, 5'Me), 1.19 (3H, 2Me), 1.15 (3H, 5"Me), 1.13 (3H, 3"Me), 1.12 (6H, 8Me+ 10Me), 1.10 (3H, 4Me), 0.84 (3H, 15Me).

310

13C-RMN (75 MHz, CDCl3) δ: 175.11, 172.97, 171.32, 165.00, 147.97, 137.45, 134.76, 130.99, 128.55, 119.49, 115.07, 110.97, 101.38, 95.41, 85.34, 83.53, 79.901, 78.08, 77.67, 77.38, 76.02, 73.70, 72.21, 70.47, 68.51, 67.13, 64.78, 62.42, 60.39, 39.74, 38.61, 38.16, 36.62, 34.61, 31.93, 29.10, 21.25, 20.54, 20.45, 19.11, 17.78, 17.45, 15.38, 13.93, 13.84, 13.53, 11.77, 10.00, 8.58.

**EJEMPLO 4**

**4"-O-(3-{4-[3-(3-etoxicarbonil-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-prop-2-inil]-piperazin-1-il}-propionil)-11-O-metil-azitromicina**



Utilizando el procedimiento del ejemplo 1, el intermediario 5 y el intermediario 14 produjeron el compuesto del título.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1156.5

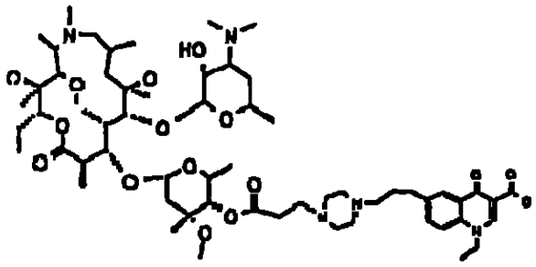
$^1$H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.77 (1H, Q), 8.59 (1H, Q), 7.85 (1H, Q), 7.59 (1H, Q), 5.15 (1H, H-1"), 4.71 (1H, H-4"), 4.67 (1H, H-13), 4.60 (1H, H-1'), 4.40 (1H, H-5"), 4.39 (2H, $CH_2$-Q), 4.37 (1H, H-3), 3.82 (1H, H-5'), 3.63 (1H, H-5), 3.58 (3H, 110M), 3.55, (2H, $CH_2$), 3.40 (1H, H-11), 3.32 (3H, 3"OMe), 3.29 (1H, H-2'), 2.74 (1H, H-2), 2.68 (10H, $CH_2$+4x$CH_2$-P), 2.55 (3H,

H-9a+$CH_2$), 2.38 (1H, H-2"a), 2.07 (1H, H-9b), 2.02 (2H, H-4+H-8), 1.92 (1H, H-14a), 1.68 (1H, H-7a), 1.56 (3H, $CH_2$-Q+H-2"a), 1.43 (1H, H-14b), 1.31 (1H, H-7b), 1.25 (3H, 6Me), 1.21 (6H, 2Me+5'Me), 1.15 (3H, 5"Me), 1.14 (3H, 3"Me), 1.11 (3H, 12Me), 1.03 (6H, 4Me+10Me), 0.91 (3H, 8Me), 0.87 (3H, 15Me).

$^{13}$C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 177.91, 177.88, 172.06, 166.80, 147.98, 138.35, 136.78, 130.64, 126.59, 121.57, 116.45, 109.39, 101.99, 94.79, 87.41, 85.01, 83.77, 83.47, 78.96, 78.01, 77.87, 74.42, 73.26, 73.08, 71.09, 70.96, 67.57, 65.52, 62.81, 62.70, 62.13, 53.42, 52.81, 52.05, 49.80, 49.45, 47.64, 45.44, 42.78, 42.55, 35.94, 35.11, 32.48, 29.70, 27.67, 26.75, 22.23, 21.77, 21.70, 21.35, 17.75, 17.09, 14.70, 14.65, 11.30, 9.45, 7.25.

## EJEMPLO 5

**4"-O-(3-{4-[3-(3-etoxicarbonil-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propil]-piperazin-1-il}-propionil)-11-O-metil-azitromicina**



Utilizando el procedimiento del ejemplo 2, el ejemplo 4 produjo el compuesto del título.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1161.5

312

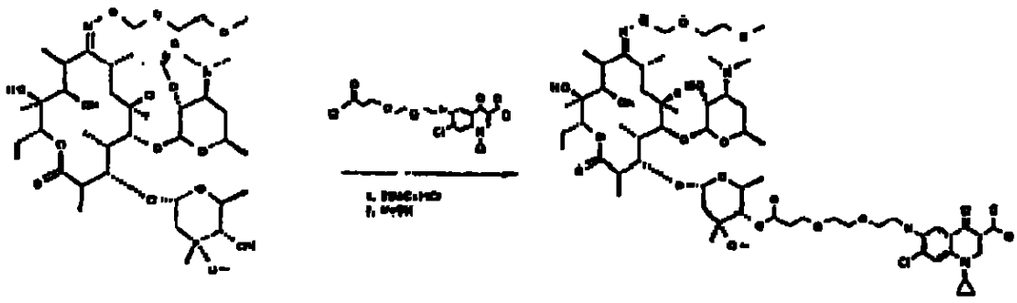
$^{1}$H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.77 (1H, Q), 8.37 (1H, Q), 7.68 (1H, Q), 7.56 (1H, Q), 5.16 (1H, H-1"), 4.69 (2H, H-13+H-4"), 4.58 (1H, H-1'), 4.39 (4H, H-3+H-5"+$CH_2$-Q), 3.79 (1H, H-5'), 3.61 (1H, H-5), 3.58 (3H, 110Me), 3.40 (1H, H-11), 3.32 (4H, 3"OMe-H-2'), 2.83 (2H, $CH_2$), 2.74 (3H, H-2+$CH_2$), 2.68 (10H, 4x$CH_2$-P+H-10+H-3'), 2.52 (3H, $CH_2$+H-9a), 2.41 (1H, H-2"a), 2.36 (8H, 3'$NMe_2$+CH2), 2.24 (3H, 9NMe), 2.07 (2H, H-8+H-9b), 2.00 (1H, H-4), 1.89 (3H, H-14a+$CH_2$), 1.73 (2H, H-7a+H-4'a),1.60 (4H, $CH_3$-Q+H-2"b), 1.47 (1H, H-14b), 1.28 (2H, H-7b+H-4'b), 1.26 (3H, 6Me), 1.20 (6H, 2Me+5'Me), 1.14 (3H, 5"Me), 1.13 (3H, 3"Me), 1.11 (3H, 12Me), 1.04 (6H, 4Me+10Me), 0.91 (3H, 8Me), 0.90 (3H, 15Me).

$^{13}$C-RMN (75 MHz, CDCl3) δ: 178.39, 177.95, 172.04, 167.29, 147.44, 140.81, 137.49, 134.85, 126.66, 126.35, 116.31, 108.83, 102.23, 94.82, 85.06, 83.67, 78.97, 78.10, 77.88, 74.43, 73.22, 73.17, 71.08, 70.11, 67.51, 65.51, 62.83, 62.70, 62.15, 57.45, 53.48, 53.02, 52.81, 49.70, 49.45, 45.47, 42.77, 42.62, 40.45, 35.93, 35.14, 33.01, 32.54, 29.70, 28.18, 27.67, 26.75, 22.23, 21.78; 21.75, 21.36, 17.75, 17.12, 14.74, 14.67, 11.29, 9.37, 7.22.

313

## EJEMPLO 6

**4"-O-{3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-roxitromicina**



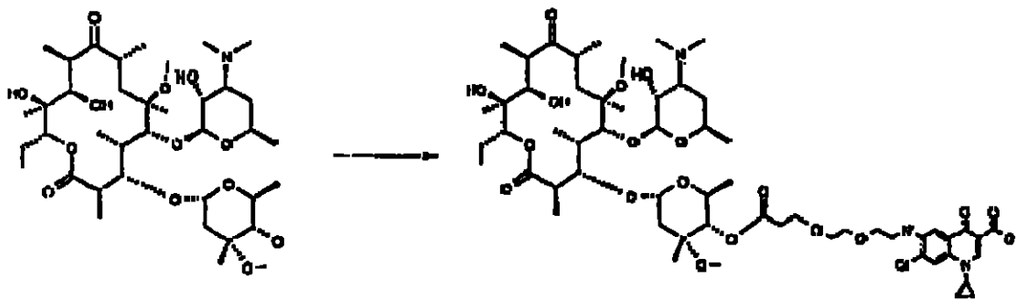
El intermediario 7 (2.51 g, 5.7 milimoles) se disolvió en 10 mL de DMF/4A, y se enfrió a 0°C bajo atmósfera de $N_2$. En esta solución, se añadió EDACxHCl (1.1 g, 5.7 milimoles) y se agitó por 5 minutos. Luego, 2'-O-acetil-roxitromicina (2.5 g, 2.84 milimoles) se dilyó en 10 mL de DCM/4A, se añadió DMAP (1.1 g, 8.55 milimoles) y se agitó por 24 horas. En la mezcla de reacción se añadieron 30 mL de EtOAc y éste se extrajo con 3x20 mL de $H_2O$. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se evaporaron produciendo 500 mg del producto protegido 2'-O-acetil el cual se disolvió en 100 mL de MeOH y se agitó a 40°C por 24 horas. MeOH se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en (DCM-MeO-:NH3 = 90:5:0.5) produciendo 250 mg del producto del título.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1258.84.

314
A12

## EJEMPLO 7

**4"-O-{3-[2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-6-O-metil-eritromicina A**

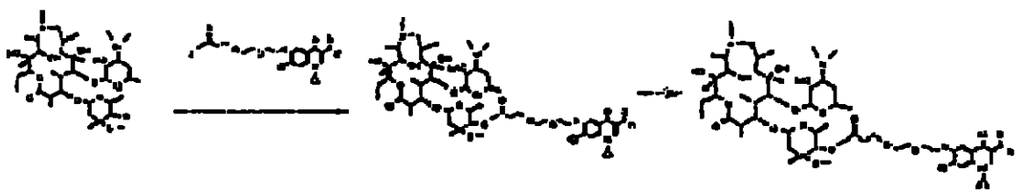


Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 7 y 2"-O-acetil-6-O-metileritromicina A produjeron el compuesto del título.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1169.79.

## EJEMPLO 8

**4"-O-{3-[2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina**



Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 7 (1.7 g, 3.87 milimoles), 2'-O-acetil-azitromicina (6.1 g, 7.72 milimoles), EDACxHCl (1.47 g, 7.72 milimoles) y DMAP (943 mg, 7.72 milimoles) produjeron el compuesto del título (500 mg).

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1169.37.

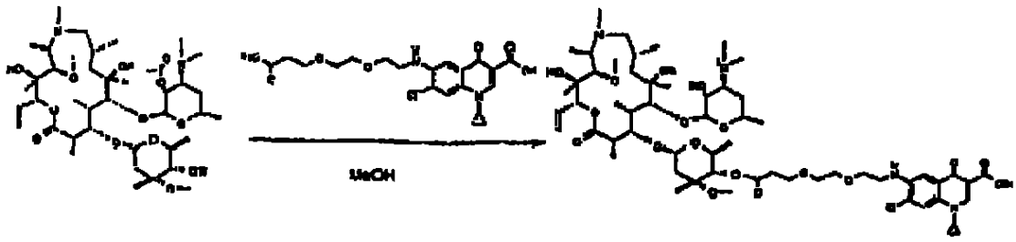
$^1$H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.73 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.18 (d, 1H), 5.04 (t, 1H), 4.70 (d, 2H), 4.69 (d, 2H), 4.55 (d, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.57 (q, 3H), 3.52 (q, 2H), 3.37 (m, 3H), 3.31 (m, 2H), 2.74 (m, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.68 (m,2H), 2.63 (m, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.31 (q, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.91 (q, 1H), 1.78 (d, 2H), 1.76 (d, 2H), 1.74 (d, 1H), 1.62 (d, 1H), 1.39 (q, 2H), 1.28 (q, 2H), 1.26 (m, 2H), 1.20 (m, 3H), 1.21 (m, 2H), 1.12 (d, 3H), 1.11 (m, 3H), 1.10 (d, 4H), 1.08 (d, 2H), 1.04 (d, 2H), 0.91 (m, 3H).

$^{13}$C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 178.29, 176.95, 170.72, 166.70, 145.33, 142.39, 132.08, 127.03, 125.71, 117.48, 107.06, 104.03, 101.62, 94.05, 82.62, 78.35, 77.09, 76.87, 76.45, 76.02, 73.67, 73.05, 73.01, 72.36, 70.36, 69.88, 69.81, 69.47, 68.29, 67.16, 66.10, 65.00, 62.38, 61.95, 48.84, 44.57, 42.72, 41.61, 41.51, 39.83, 35.69, 34.76, 34.54, 34.36, 30.99, 28.85, 26.93, 26.18, 22.06, 21.38, 21.19, 20.71, 20.58, 17.19, 15.60, 13.96, 13.52, 10.69, 8.52, 7.52, 6.84,

316

## EJEMPLO 9

**4"-O-[3-[2-[2-(3-carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-11-O-metil-azitromicina**



Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario7 y 2'-O-acetil-11-O-metil-azitromicina produjeron el compuesto del título. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente $CH_2Cl_2$-MeOH-$NH_3$: 90:15:1.5) y se precipitó dos veces a partir de EtOAc:n-hexano produciendo el compuesto del título 95.8% puro.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1184.1.

## EJEMPLO 10

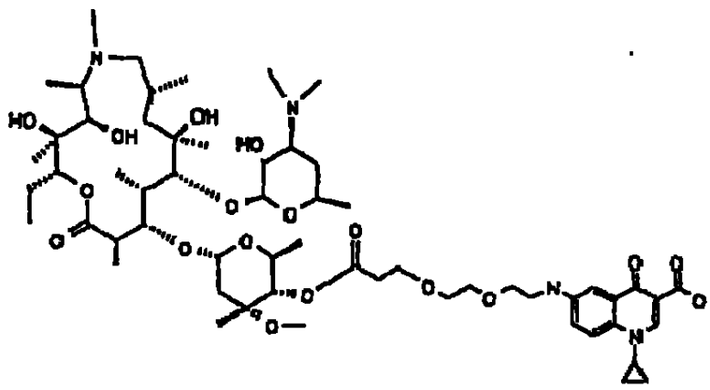
**Sal de acetato del ejemplo 9**

A una solución del ejemplo 9 (0.3 g, 0.25 milimoles) en EtOAc (2.5 mL) se le añadió ácido acético (0.032 mL, 0.56 milimoles) bajo agitación en un baño con hielo. La adición de diisopropiléter (15mL) y n-hexano (30 mL) produjo 0.289 g de la sal de acetato precipitada. (92.5% puro).

317

## EJEMPLO 11

**4"-O-{3-[2-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-8-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina**



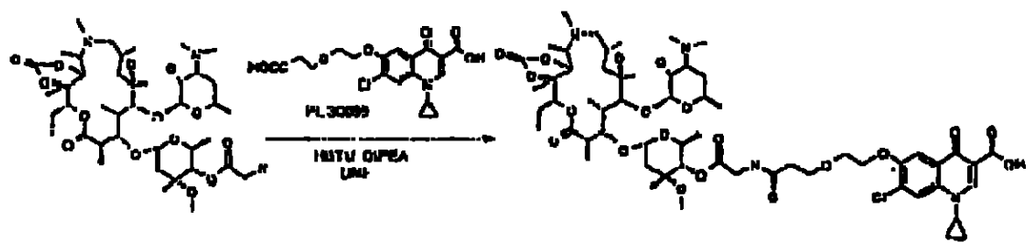
El ejemplo 8 (300 mg, 0.26 milimoles) se disolvió en 20 mL de etanol, se añadieron 100 mg de Pd/C al 10% y la mezcla se agitó bajo presión de $H_2$ (4.9 atmósferas) por 15 horas.

La cromatografía en columna en (DCM-MeOH-$NH_3$ = 90:5:0.5) produjo 200 mg del compuesto del título.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1136.38.

## EJEMPLO 12

**4"-O-[2-[3-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-iloxi)-etoxi]-propionilamino)-acetil)-azitromicina 11,12-carbonato cíclico**



A la solución del intermediario 26 (100 mg, 0.25 milimoles) y HBTU (91.04 mg, 0.24 milimoles) en DMF (720 µL) se le añadió DIPEA (61.6 µL, 0.35 milimoles). La mezcla de reacción se agitó por 20 minutos y se añadió el intermediario 11 (147.12 mg, 0.18 milimoles) en porciones a través de 2-3 minutos. La agitación se continuó por 3 días a temperatura ambiente. Luego, se añadieron 10 mL de $H_2O$ y se extrajo con 3x40 mL de EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ (3x20 mL) y NaCl (3x20 mL). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ y se evaporó in vacuo. El producto sin purificar se purificó vía SPE cromatografía en el sistema ($CH_2Cl_2$-MeOH-$NH_4OH$ = 90:9:0.5) produciendo 24.17 mg del compuesto del título (pureza del 96.3%).

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1210.6

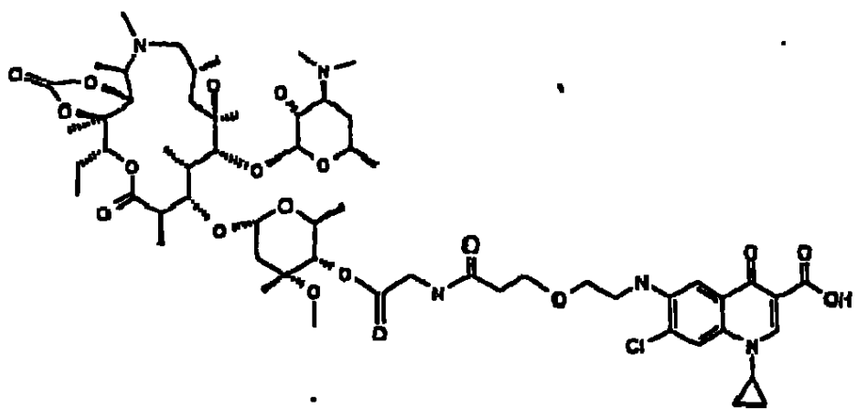
$^{13}$C-RMN (125 MHz, $CD_3OD$) δ: 5.7, 8.6, 10.15, 14.56, 20.37, 22.32, 23.31, 23.82, 23.86, 27.46, 27.71, 30.59, 30.87, 31.86, 32.87, 33.19, 35.09, 35.99, 36.76, 37.58, 40.54, 42.15, 43.04, 43.72, 46.53, 48.64, 48.81, 48.98, 49.15, 49.32, 49.49, 49.66, 62.54, 64.21, 64.94, 66.52, 68.47, 68.64,

319

68.67, 70.35, 70.67, 71.79, 74.56, 75.35, 77.85, 79.26, 81.07, 84.90, 86.65, 88.10, 96.39, 102.29, 103.62, 109.16, 120.41, 128.38, 131.44, 136.96, 154.98, 171.30, 174.54, 177.93, 179.42.

## EJEMPLO 13

**4"-O-(2-{3-[2-(3-Carboxi-7-cloro-7-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-propionilamino}-acetil)-azitromicina 11,12-carbonato cíclico**



Utilizando el procedimiento del ejemplo 12, el intermediario 11 y ácido 6-[2-(2-carboxi-etoxi)-etilamino]-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico produjeron el compuesto del título.

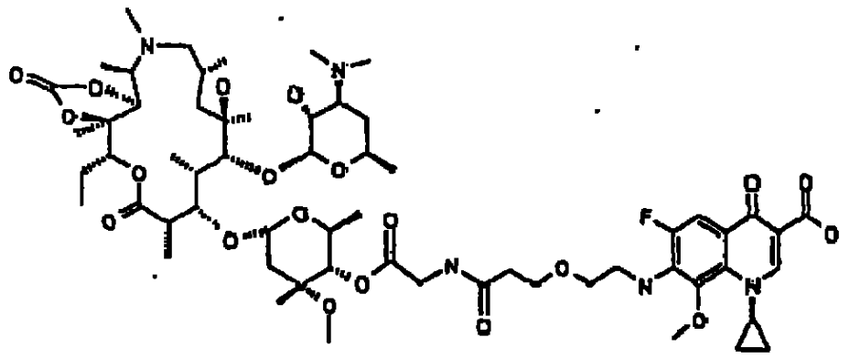
EM (ES+) *m/z*: $[MH]^+$ = 1209.1

$^{13}$C-RMN (75 MHz, $CD_3OD$) δ: 3.59, 6.43, 7.91, 8.05, 9.01, 11.93, 12.45, 13.34, 16.44, 19.67, 20.21, 20.34, 21.20, 21.75, 25.33, 25.56, 28.48, 28.76, 29.76, 31:08, 32.95, 33.83, 34.92, 35.52, 38.43, 40.05, 40.96, 41.63, 42.39, 44.44, 46.18, 46.46, 46.74, 47.03, 47.31, 47.60, 47.88, 48.20, 52.82, 60.47, 62.08, 64.37, 66.11, 66.41, 66.57, 68.23, 69.69, 72.45, 73.22, 75.47,

77.11, 78.92, 82.76, 84.48, 85.93, 94.26, 101.06, 101.53, 103.12, 117.94, 152.84, 169.13, 172.53, 177.25.

## EJEMPLO 14

**4"-O-(2-{3-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-ilamino)-etoxi]-propionilamino}-acetil)-azitromicin 11,12-carbonato cíclico**



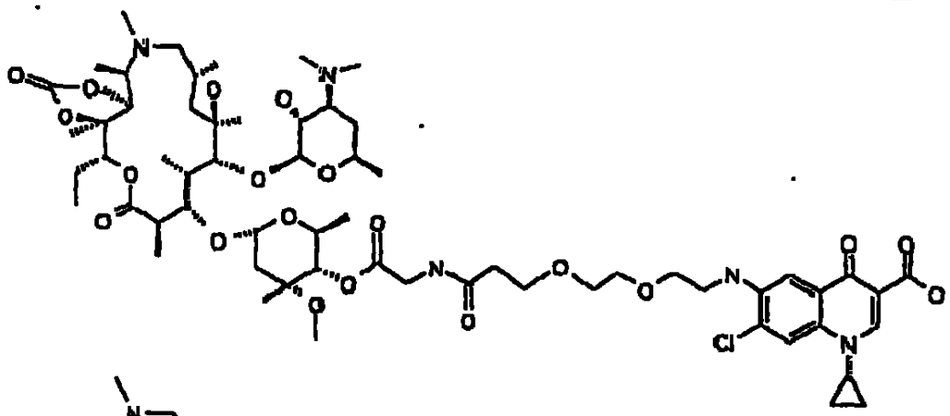
Utilizando el procedimiento del ejemplo 12, el intermediario 11 y ácido 7-[2-(2-carboxi-etoxi)-etilamino]-6-fluoro-1-ciclopropil-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico produjeron el compuesto del título.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1223.6

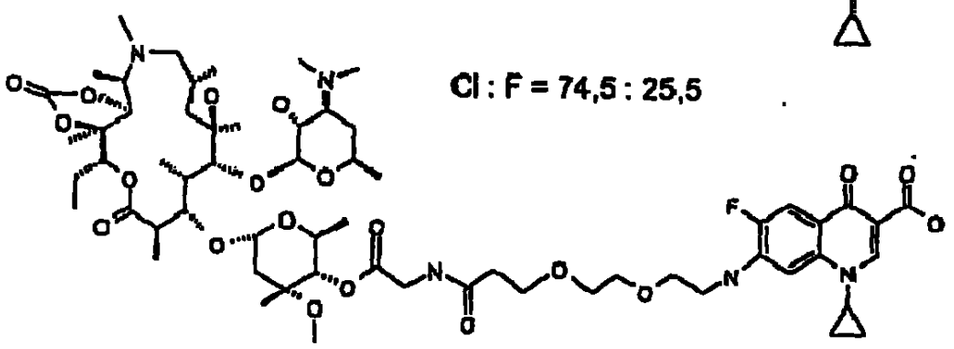
321
47

**EJEMPLO 15**

**4"-O-[2-(3-{2-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionilamino)-acetil]-azitromicina 11,12-carbonato cíclico (A) y 4"-O-[2-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionilamino)-acetil]-azitromicin 11,12-carbonato cíclico (B)**



Cl : F = 74,5 : 25,5



A la solución del intermediario 27 (800 mg) y HBTU (650 mg) en DMF (5.2 mL) se le añadió DIPEA (450 pL). El intermediario 11 (1.5 g) se diluyó en DMF (3 mL) y se añadió a la mezcla de reacción. La agitación se continuó durante 2 días a temperatura ambiente. Luego, se añadieron 50 mL de $H_2O$ y se extrajo con EtOAc (3x100 mL). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ (3x100 mL) y NaCl (3x100 mL). La capa orgánica se secó sobre

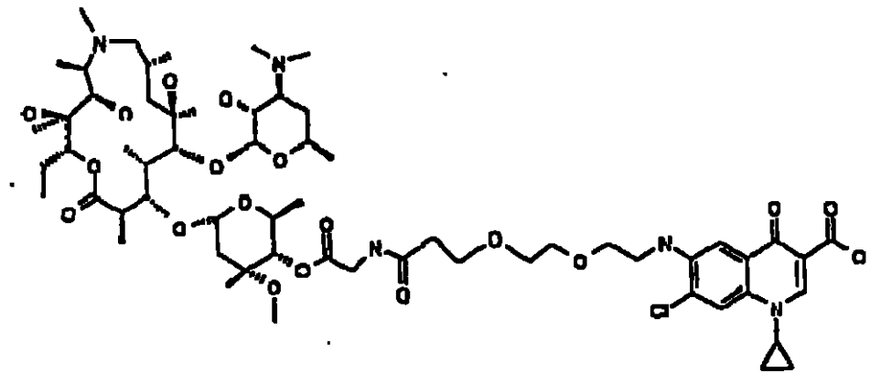
$Na_2SO_4$ y se evaporó in vacuo. El producto (0.73 g) se purificó vía SPE cromatografía en sistema ($CH_2Cl_2$-MeOH-$NH_4OH$ = 100:6:0.1) y se aislaron 102 mg del compuesto del título (pureza del 93.5%) como un mezcla de derivados de fluoro y cloro en una relación 25.5:74.5.

EM (ES+) m/z $[MH_2]^{2+}$ = 618.9 para (A)

EM (ES+) m/z $[MH_2]^{2+}$ = 626.9 para (B)

## EJEMPLO 16

**4"-O-[2-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionilamino)-acetil]-azitromicina**

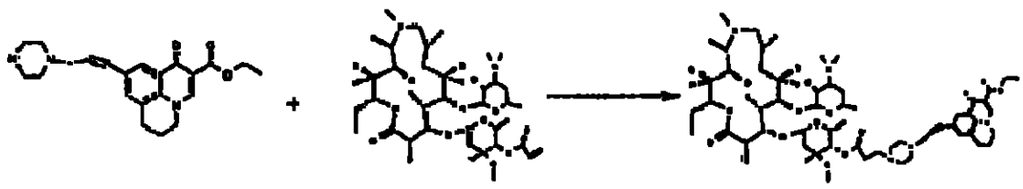


Utilizando el procedimiento del ejemplo 15, el intermediario 7 y el intermediario 12 produjeron el compuesto del título.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1226.4.

**EJEMPLO 17**

**4"-O-{2-[3-({2-[3-(6-etoxicarbonil-7-oxo-2,3-dihidro-1H,7H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-9-il)-prop-2-inilamino]-etil}-propil-amino)-propionilamino]-acetil}-azitromicina**



A la solución de 4"-O-acriloil-azitromicina (116.29 mg, 0.613 milimoles) en acetonitrilo (20 mL) se le añadieron el intermediario 15 (0.22 g, 0.58 milimoles), trietilamina (0.065 mL) y agua (0.162 mL) y la suspension se calentó a 85°C por 24 horas. El solvente se evaporó y el residuo se extrajo con DCM y agua (2x20 mL). La capa orgánica se lavó con NaCl y $NaHCO_3$ (2x20 mL), se secó sobre $K_2CO_3$ y se evaporó in vacuo. El producto se precipitó a partir de EtOA/n-hexano produciendo el producto sin purificar (0.35 g). El producto (0.17 g) se purificó mediante cromatografía en columna (DCM-MeOH-$NH_3$ = 90:3:0.5) produciendo el compuesto del título (0.036 g).

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1182.5

$^1$H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.37 (1H, Q), 8.30 (1H, Q), 7.45 (1H, Q), 5.16 (1H, H-1"), 4.70 (1H, H-4"), 4.57 (1H, H-1'), 4.41 (1H, H-5"), 4.38 (2H, $CH_2$-Q), 4.26 (1H, H-3), 4.17 (2H, $CH_2$-Q), 3.80 (1H, H-5'), 3.69 (1H, H-11), 3.63 (1H, H-5), 3.52 (2H, $CH_2$), 3.31 (3H, 3"OMe), 3.25 (1H, H-2'), 3.02 (2H, $CH_2$-Q), 2.76 (1H, H-2), 2.72 (11H, $CH_2$+4x$CH_2$-P+H-10), 2.54 (4H, $CH_2$+H-3'+H-9a), 2.37 (1H, H-2"a), 2.24 (2H, $CH_2$-Q), 2.04 (2H, H-8+H-9b),

1.89 (1H, H-14a), 1.75 (1H, H-7a), 1.67 (1H, H-4'a), 1.61 (1H, H-2"b), 1.49 (1H, H-14b), 1.40 (3H, $CH_3$-Q), 1.30 (3H, 6Me), 1.26 (2H, H-7b+H-4'b), 1.21 (3H, 5'Me), 1.20 (3H, 2Me), 1.16 (3H, 5"Me), 1.13 (3H, 3"Me), 1.10 (3H, 12Me), 1.09 (3H, 10 Me), 1.05 (3H, 4Me), 0.91 (3H, 8Me), 0.88 (3H, 15Me).

$^{13}$C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 178.89, 173.73, 172.01, 165.68, 147.81, 135.98, 134.50, 129.04, 128.77, 126.91, 119.64, 110.80, 102.33, 94.67, 85.51, 84.40, 83.25, 78.83, 77.73, 77.47, 74.27, 73.81, 73.61, 73.05, 70.94, 70.11, 67.83, 65.67, 62.98, 62.50, 60.89, 53.46, 52.80, 52.73, 52.07, 49.42, 47.70, 45.15, 42.24, 42.23, 40.39, 36.30, 35.01, 32.51, 28.98, 27.56, 26.79, 26.45, 22.00, 21.88, 21.32, 21.27, 21.19, 17.86, 16.20, 14.44, 14.12, 11.28, 9.10, 7.43

## EJEMPLO 18

**4"O-{2-[3-({2-[3-(6-etoxicarbonil-7-oxo-2,3-dihidro-1H,7H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-9-il)-propilamino]-etil}-propil-amino)-propionilamino]-acetil}-azitromicina**

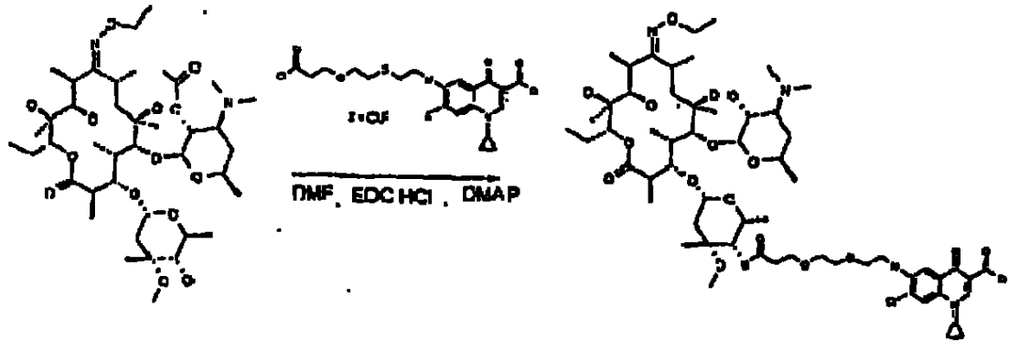


La hidrogenación del ejemplo 17 (0.04 g) en metanol (10 mL) con adición de Pd/C al 10% (20 mg) a 4.9 atmósferas por 20 horas produjo el compuesto del título (0.03 g).

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1187.6

## EJEMPLO 19

**4'''-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-9(E)-etoxiimino-eritromicina A**



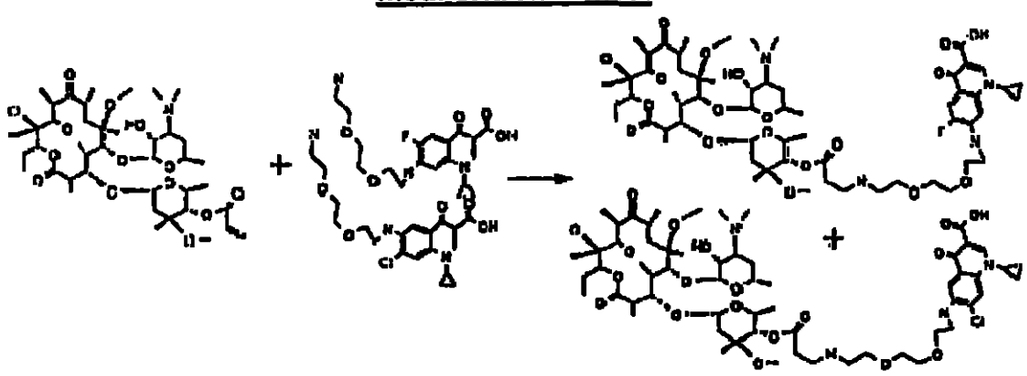

En 4 mL de DMF seco se disolvieron 1.5 g del intermediario 27 (1 equivalente) y se enfrió con un baño de hielo. A la solución se le añadió EDC HCl (1.09 g; 1.5 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos bajo el flujo de $N_2$. Luego se añadió una solución de 2'-O-acetil-(9E)-etoxiimino eritromicina A (2.48 g; 0.8 equivalentes) en 4 mL de DMF y después de 1 hora DMAP (2x463 mg; 2 equivalentes). La mezcla resultante se agitó durante el fin de semana, durante dicho tiempo la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Mediante la extracción con agua y DCM las capas se separaron. La capa de agua se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se recolectaron, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y el solvente orgánico se evaporó. El residuo espumoso (260 mg) se disolvió en MeOH (20 mL) y la solución se agitó durante la noche con calentamiento a 60°C. El metanol se evaporó bajo vacío y el residuo espumoso se purificó

mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con DCM-MeOH-$NH_4OH$ = 90:5:0.5 como eluyente. Las fracciones recolectadas con derivado de cloro se precipitaron a partir de EtOAC / hexano.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1197

## EJEMPLO 20

## 4"-O-[3-(2-(2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-etilamino)-propionil]-6-O-metil-eritromicina A y 4"-O-[3-(2-(2-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-ilamino)-etoxi]-etoxi)-etilamino)-propionil]-6-O-metil-eritromicina A



A una solución del intermediario 19 (0.26 mg) en $CH_3CN$ (10 mL), $H_2O$ (2 mL) y $Et_3N$ (0.3 mL) se le añadió el intermediario 28 (0.25 mg, mezcla (A) y (B) y la mezcla resultante se calentó a 70°C por 17 horas. A la solución de reacción se le añadieron EtOAc (50 mL) y agua (50 mL), el pH se ajustó a 10 y las capas se separaron. La fase acuosa se lavó con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida y el residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando: DCM-MeOH-$NH_4OH$ =

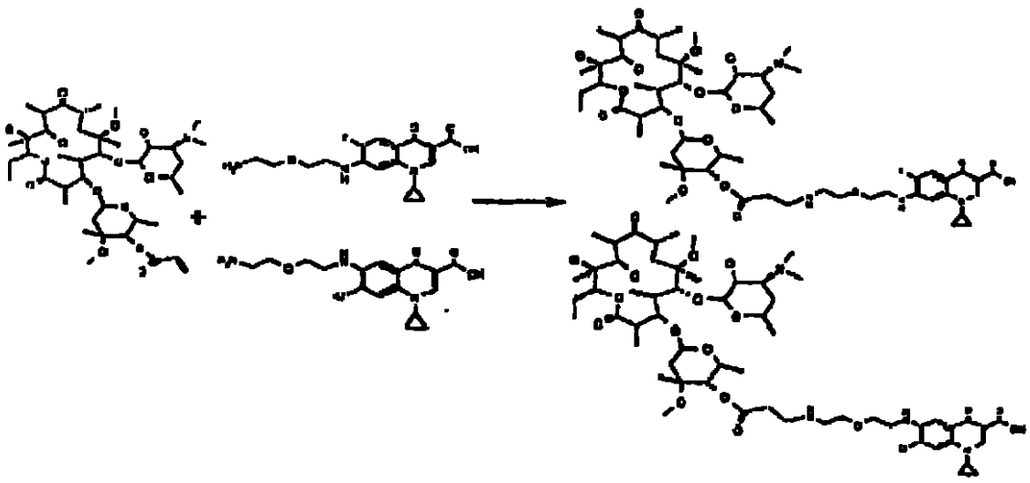
90:9:1.5 produciendo el compuesto del título (315 mg) como una mezcla de dos derivados, 7-cloro y 6-fluoro en una relación 2:1 determinada mediante 1H RMN.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1195 (derivado 6-fluoro)

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1211 (7-cloro derivado)

## EJEMPLO 21

**4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etilamino}-propionil)-6-O-metil-eritromicina A y 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-ilamino)-etoxi]-etilamino}-propionil)-6-O-metil-eritromicina A**



A una solución del intermediario 20 (50 mg, 0.06 milimoles), y del intermediario 30 (50 mg, 0.14 milimoles, 2 equivalentes) en $CH_3CN/H_2O$ = 10/1 (11 ml), se le añadió $Et_3N$ (0.25 mL, 0.18 milimoles, 3 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C por 48 horas. Los solventes se evaporaron, se añadieron 30 mL de EtOAc y se extrajeron con $NaHCO_3$

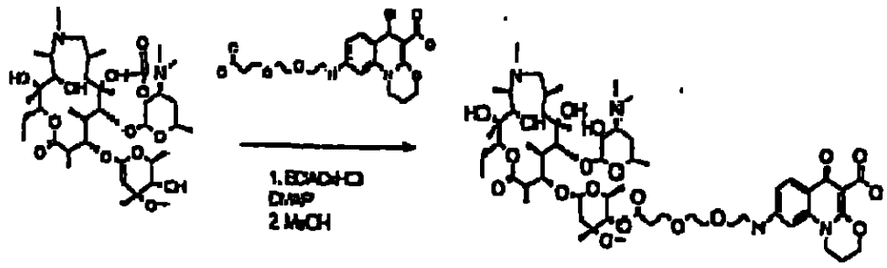
acuoso (30 mL). La capa orgánica se evaporó y el producto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: $CH_2Cl_2$-MeOH-$NH_3$ = 90:15:1.5) produciendo 18 mg de los compuestos del título como un mezcla de derivados cloro y fluoro.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1151.4 (derivado 6-fluoro)

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1167.8 (derivado 7-cloro)

## EJEMPLO 22

**4"-O-(3-(2-[2-(10-Carboxi-9-oxo-3,4-dihidro-2H,9H-1-oxa-4a-aza-fenantren-6-ilamino)-etoxi]-etoxi)-propionil)-azitromicina**



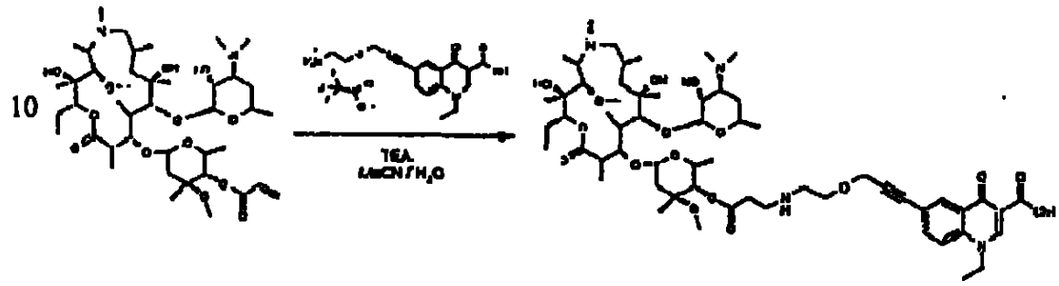

El intermediario 1f (470 mg, 1.12 milimoles) se disolvió en DMF/4Å (6 mL), y se enfrió a 0°C bajo atmósfera de $N_2$. En esta solución, se añadió EDACxHCl (2 equivalentes) y se agitó por 5 minutos. Luego, se añadieron 2'-O-acetil-azitromicina (1.3 g, 1.68 milimoles) en 2.5 mL de DCM/4Å, y DMAP (3 equivalentes) y se agitó por 3 días. Se añadieron agua y EtOAc y las capas se separaron. La capa de agua se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $K_2CO_3$ y se evaporaron produciendo el producto 2'-O-acetil-protegido sin purificar en una mezcla con agitación de los compuestos. El producto obtenido se disolvió en

MeOH (60 mL) y la solución se agitó por 24 horas a 55°C. El metanol se evaporó bajo vacío y el residuo se precipitó a partir de EtOAc:n-hexano produciendo 310 mg del compuesto del título.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1152

## EJEMPLO 23

## 11-O-Metil-4"-O-(3-{2-[3-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-prop-2-iniloxi]-etilamino}-propionil)-azitromicina



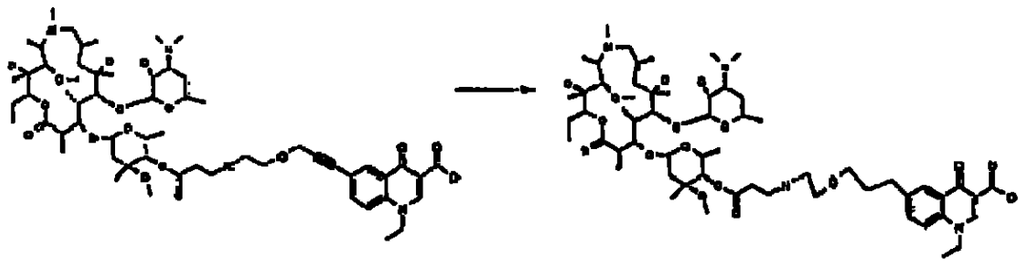

Dentro de una solución del intermediario 9 (0.3 g) en MeCN (3 mL) y $H_2O$ (1 mL) se añadió trietilamina (0.525 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. La solución del intermediario 14b (0.145 g) se añadió en MeCN (7 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 horas. Los solventes se evaporaron, se añadieron DCM (10 mL) y $H_2O$ (10 mL), el pH se ajustó a 9.2 mediante NaOH 2M y la capa orgánica se separó y se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en sistema DCM-MeOH-$NH_3$ = 90:13:1.8 y se precipitó a partir de EtOAc/n-hexano produciendo 18 mg del compuesto del título.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1131.57

428
330

## EJEMPLO 24

**11-O-Metil-4"-O-{3-[2-[3-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etilamino}-propionil)-azitromicina**

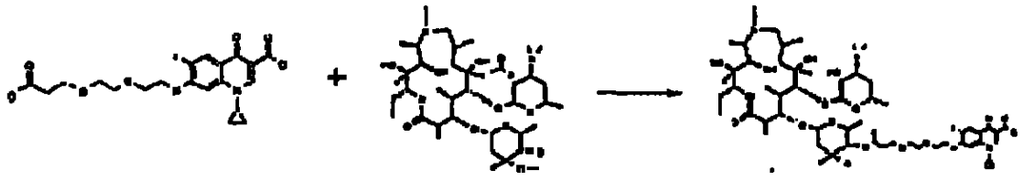


El ejemplo 23 (15 mg) se disolvió en MeOH (20 mL) a temperatura ambiente y se hidrogenó a 3.9 atmósferas de presión en la presencia de Pd/C al 10% (15 mg) por 5 horas. La mezcla se filtró, se evaporó y el producto se precipitó a partir de EtOAc/ n-hexano produciendo 2 mg del compuesto del título.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1135.6

## EJEMPLO 25

**4"-O-{3-[2-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina**

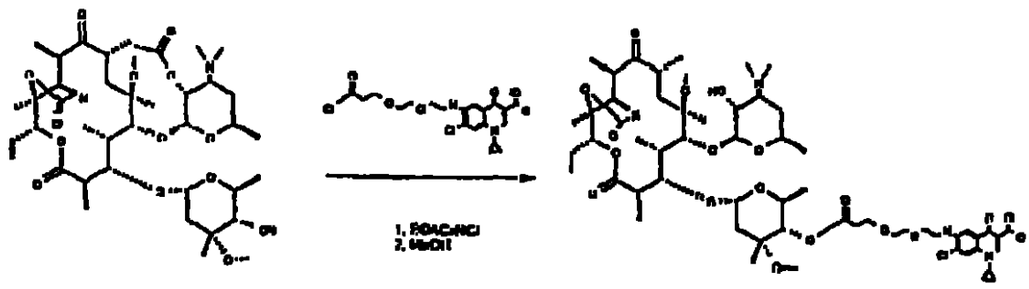


Utilizando el procedimiento del ejemplo 6 el intermediario 27A (600 mg, 1.19 milimoles) y 2'-O-acetilazitromicina (1.4 g, 1.8 milimoles) produjeron 200 mg del compuesto del título.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1153.4

## EJEMPLO 26

**4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-6-O-metil-eritromicina A 11,12-carbamato cíclico**

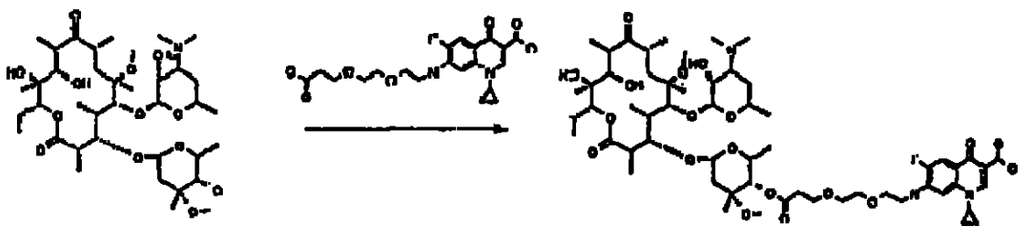


Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 7 (0.3 g, 0.68 milimoles) y 2-O-acetil-6-O-metil-eritromicina A 11,12-carbamato cíclico (1.1 g, 1.36 milimoles) produjeron el producto sin purificar. La cromatografía en columna (eluyente: DCM:MeOH:$NH_3$ = 90:5:0.5) produjo 200 mg del compuesto del título.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1194.85

## EJEMPLO 27

**4"-O-(3-(2-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-ilamino)-etoxi]-etoxi)-propionil)-6-O-metil-eritromicina A**



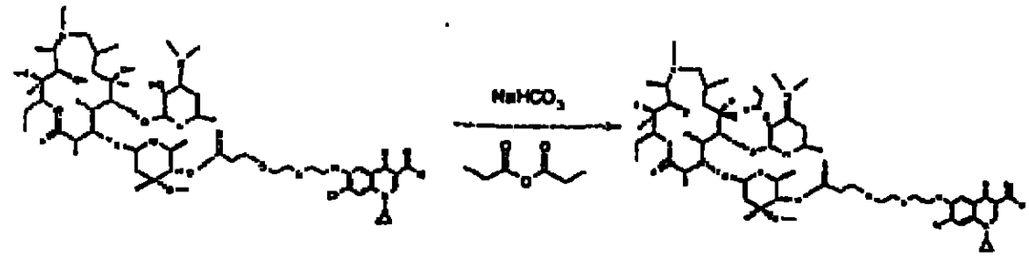
Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 27A (500 mg, 1.19 milimoles) y 2'-Oacetil-6-O-metil-eritromicina A (1.87 g, 2.37 milimoles) produjeron el producto sin purificar.

La cromatografía en columna en (eluyente: DCM-MeOH-$NH_3$ = 90:5:0.5) produjo 300 mg del compuesto del título.

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$= 1153.35

## EJEMPLO 28

**2'-O-Propioni-4"-O-(3-(2-[2-(3-carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi)-propionil)-azitromicina**



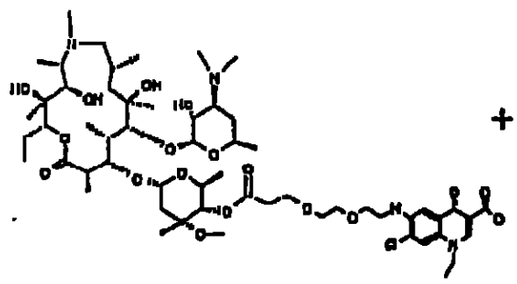

El ejemplo 8 (200 mg, 0.17 milimoles) se disolvió en DCM (5 mL), y a esa solución se le añadieron $NaHCO_3$ (67 mg, 0.79 milimoles) y ácido

propiónico anhídrido (0.27 ml, 0.207 milimoles) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A la mezcla de reacción se le añadió $H_2O$ (15 mL) y se extrajo con DCM (2x 10 mL). Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera y el solvente se evaporó bajo presión produciendo 150 mg del compuesto del título

EM (ES+) m/z: $[MH]^+$ = 1126.87

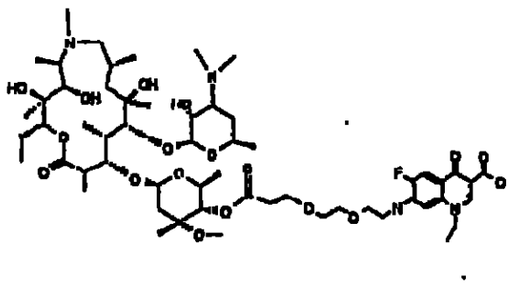
## EJEMPLO 29

**4"-O-(3-[2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina (A), y 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-7-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina (B)**



Ejemplo 29A

+



Ejemplo 29B

Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, mezcla de intermediarios 33A y 33B (400 mg, 0.9 milimoles) y 2'-O-acetil-azitromicina (1.4 g, 1.8 milimoles) produjeron la mezcla de los compuestos cloro (A) y fluoro (B) (700 mg).

De conformidad con CLAR/EM el producto contiene (A):(B) = 1:1

CLAR/EM (ES) m/z:

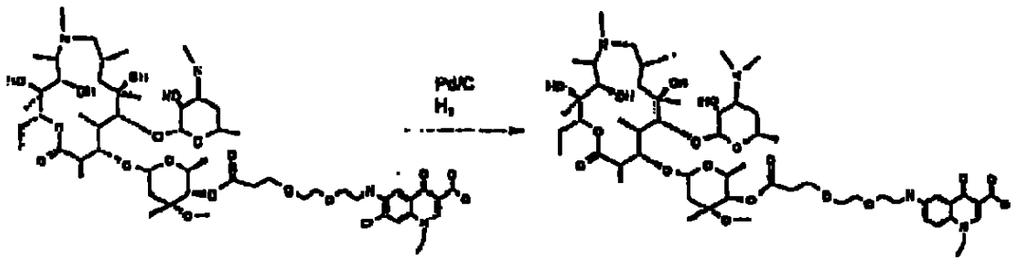
$[MH]^+$ = 1158.84 (ejemplo 29A)

$[MH]^+$ = 1142.42 (ejemplo 29B)

La cromatografía en columna (eluyente: DCM-MeOH-$NH_3$ = 90:5:0.5) produjo 300 mg del compuesto del título (A) y 250 mg del compuesto del título (B).

## EJEMPLO 30

## 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina



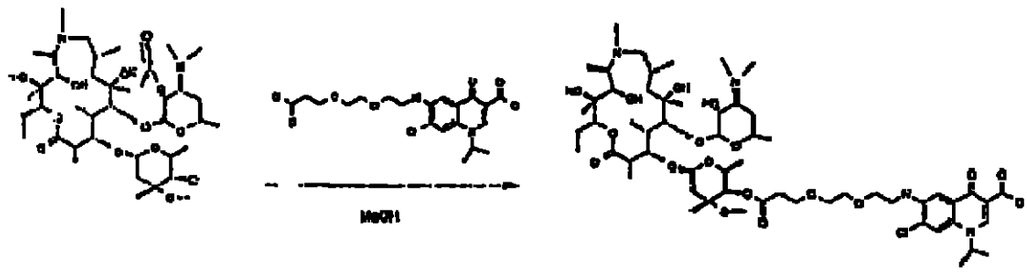

Utilizando el procedimiento del ejemplo 11, el ejemplo 29A (100 mg, 0.086 milimoles) produjo 90 mg del compuesto del título.

CLAR/EM (ES) m/z: $[MH]^+$ = 1124.5

335

## EJEMPLO 31

**4"-O-(3-{2-[2-(3-carboxi-7-cloro-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina**

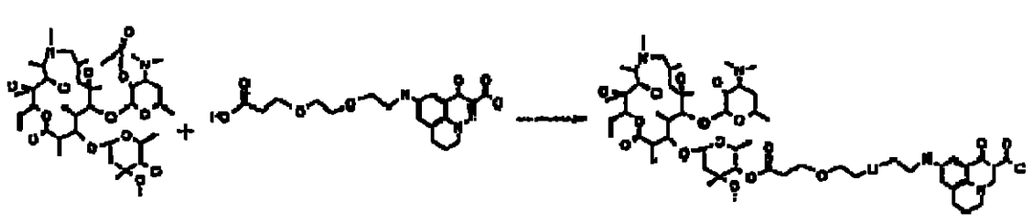


Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 34 (600 mg, 1.36 milimoles) y 2'-O-acetil-azitromicina (1.79 g, 2.26 milimoles) produjo el compuesto del título. El producto se purificó mediante precipitación a partir de EtOAc:n-hexano produciendo 700 mg del compuesto del título.

CLAR/EM (ES) m/z: $[MH]^+$ = 1172.9

## EJEMPLO 32

**4"-O-(3-{2-[2-(6-Carboxi-7-oxo-2,3-dihidro-1H,7H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-9-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina**



Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 35 (150 mg, 0.37 milimoles) y 2'-O-acetil-azitromicina (295 mg, 0.39 milimoles) produjeron el compuesto del título. El producto se purificó mediante

336 b-A

precipitación a partir de EtOAc:n-hexano produciendo 104.5 mg del compuesto del título.

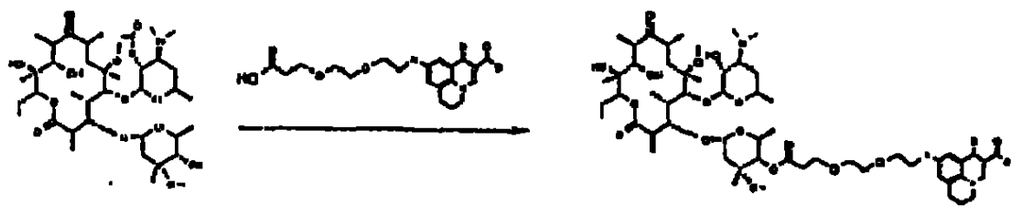
$^1$H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 0.80 (t, 3H), 0.84 (d, 3H), 0.94 (q, 6H), 1.01 (m, 6H), 1.08 (d, 7H), 1.14 (s, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.37 (m, 1H), 1.51 (d, 1H), 1.58 (d, 1H), 1.64 (q, 1H), 1.77 (q, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.10 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.30 (d, 1H), 2.35 (d, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.97 (t, 2H), 3.4 (t, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.27 (q, 2H), 3.43 (s, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.58 (m, 2H), 3.66 (m, 3H), 4.18 (t, 1H), 4.33 (k, 1H), 4.39 (t, 2H), 4.43 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.74 (q, 1H), 4.91 (d, 1H), 6.31 (t, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 8.65 (s, 1H).

$^{13}$C-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 6.67, 8.86, 10.88, 14.55, 17.64, 20.47, 20.74, 20.89, 21.43, 21.54, 22.1, 26.00, 26.20, 27.36, 30.09, 34.22, 34.91, 35.67, 39.95, 41.60, 41.68, 42.44, 44.53, 48.80, 51.21, 52.64, 61.34, 62.15, 64.78, 66.09, 66.76, 68.66, 69.58, 70.47, 72.40, 73.52, 74.90, 76.30, 77.37, 78.02, 82.66, 94.29, 100.22, 102.02, 105.46, 120.43, 126.97, 128.47, 129.91, 143.82, 146.81, 166.87, 170.92, 176.49, 177.3.

337

## EJEMPLO 33

**4"-O-(3-(2-[2-(6-Carboxi-7-oxo-2,3-dihidro-1H,7H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-9-ilamino)-etoxi]-etoxi)-propionil)-6-O-metil-eritromicina A**



Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 35 (200 mg) y 2-O-acetil-6-O-metileritromicina A (391 mg) produjeron el compuesto del título. El producto se purificó mediante precipitación a partir de EtOAc:n-hexano produciendo 150 mg del compuesto del título.

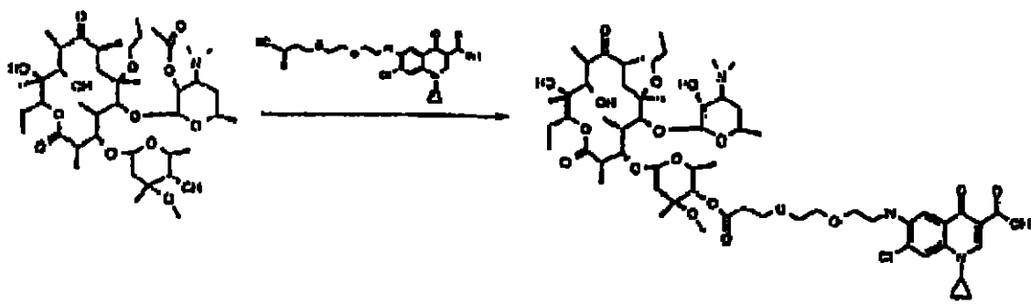
$^1$H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 0.75 (t, 3H), 1.04 (m, 12H), 1.06 (m, 3H), 1.09 (m, 4H), 1.13 (d, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.43 (m, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.67 (d, 1H), 1.74 (d, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.35 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.97 (m, 3H), 3.04 (t, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.27 (q, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.53 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 4.28 (k, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.85 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 6.28 (m, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 8.63 (s, 1H).

$^{13}$C-RMN (500 MHz, DMSO-d6): δ 8.90, 10.40, 11.85, 15.89, 16.93, 17.62, 18.05, 19.77, 20.26, 20.63, 20.77, 21.52, 26.21, 30.14, 34.25, 34.90, 37.93, 40.26, 42.47, 43.62, 44.25, 48.86, 50.10, 52.56, 62.40, 64.51, 66.07, 66.82, 68.66, 68.85, 69.58, 70.60, 72.07, 74.10, 75.91, 77.03, 77.75,

77.83, 79.20, 95.44, 100.29, 101.88, 120.34, 127.11, 128.48, 129.81, 143.90, 146.71, 166.91, 170.87, 175.02, 176.40, 218.63.

## EJEMPLO 34

**4''-O-(3-[2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi)-propionil)-6-O-propil-eritromicina A**



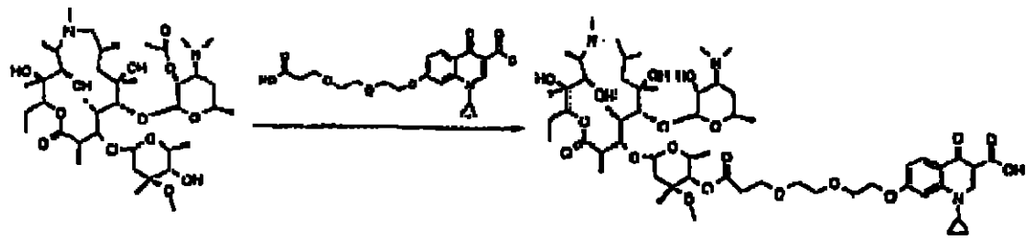
Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 7 (100 mg) y 2'-O-acetil-6-O-propileritromicina A (378 mg, 2 equivalentes) produjo el compuesto del título. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente $CH_2Cl_2$-MeOH-$NH_3$ = 90:13:1.3) produciendo el compuesto del título (1 mg).

EM (ES+) m/z $[MH_2]^{2+}$ = 599.10.

339

## EJEMPLO 35

**4"-O-(3-(2-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-iloxi)-etoxi]-etoxi)-propionil)-azitromicina**

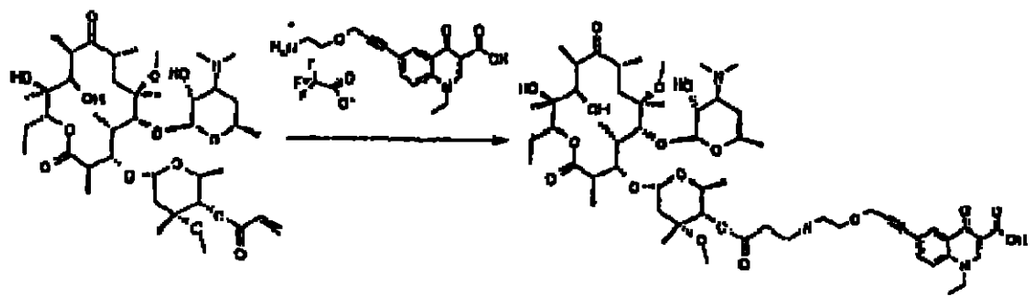


Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 36 (180 mg) y 2'-O-acetil-azitromicina (702 mg, 2 equivalentes) produjeron el compuesto del título. El producto se precipitó a partir de EtOAc:n-hexano produciendo el compuesto del título (100 mg).

EM (ES+) m/z $[MH_2]^{2+}$ = 569.00

## EJEMPLO 36

**4"-O-(3-(2-[3-(3-carboxi -1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-prop-2-iniloxi]-etilamino)-propionil)-6-O-metil-eritromicina A**



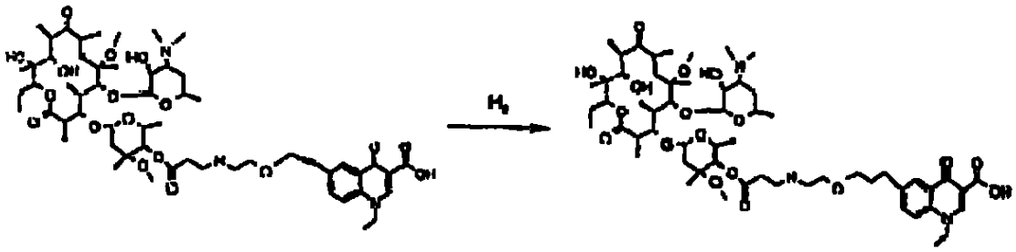
Utilizando el procedimiento del ejemplo 23, el intermediario 9 (300 mg) y el intermediario 20 (150 mg, 0.5 equivalentes) produjeron el

compuesto del título. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente $CH_2Cl_2$-MeOH-$NH_3$ = 90:13:1.3) y se precipitó a partir de EtOAc:n-hexano produciendo el compuesto del título 95% puro (63 mg).

EM (ES+) m/z $[MH]^+$= 1117.2.

## EJEMPLO 37

## 4"-O-(3-{2-[3-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etilamino}-propionil)-6-O-metil-eritromicina A

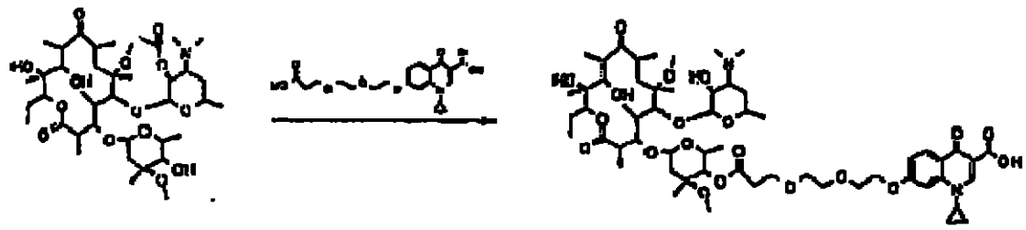


Utilizando el procedimiento del ejemplo 24, el ejemplo 36 (50 mg) produjo el compuesto del título. El producto se precipitó a partir de EtOAc:n-hexano produciendo el compuesto del título 80% puro (24 mg).

EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1121.2.

## EJEMPLO 38

**4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-iloxi)-etoxi]-etoxi}-propionil)-6-O-metil-eritromicina A**

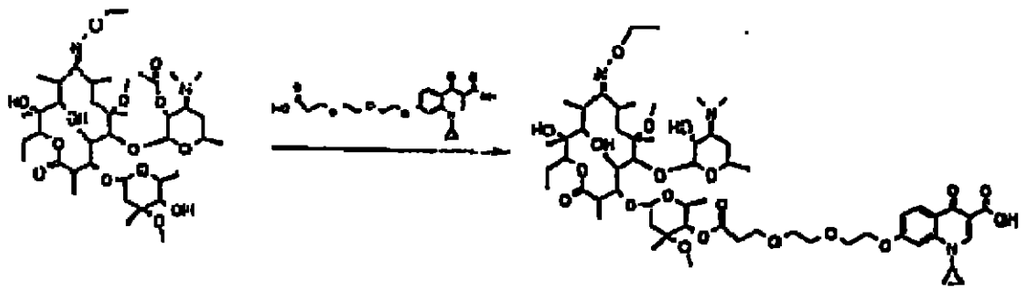


Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 36 (100 mg, 0.25 milimoles) y 2'-O-acetil-6-O-metil-eritromicina A (400 mg, 2 equivalentes) produjeron el compuesto del título. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente $CH_2Cl_2$-MeOH-$NH_3$ = 90:13:1.7) y se precipitó a partir de EtOAc:n-hexano produciendo el compuesto del título 70% puro (5 mg).

EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1135.56.

## EJEMPLO 39

**4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-iloxi)-etoxi]-etoxi}-propionil)-9-etiloximino-6-O-metil-eritromicina**

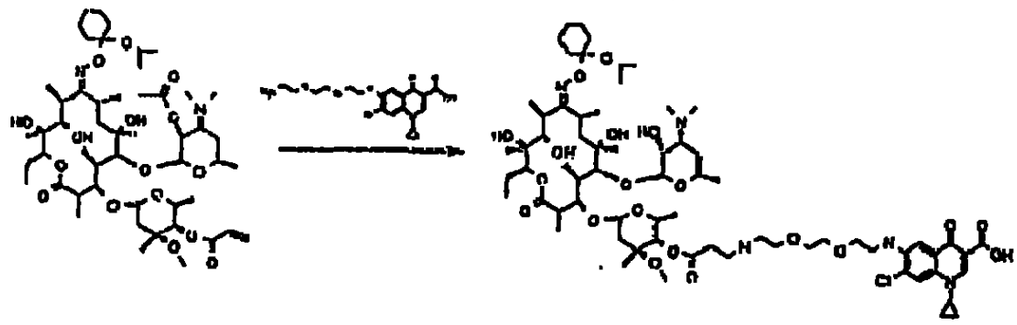


Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 36 (100 mg, 0.25 milimoles) y 2'-O-acetil-9-etiloximino-6-O-metil-eritromicina A (400 mg, 2 equivalentes) produjeron el compuesto del título. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente $CH_2Cl_2$-MeOH-$NH_3$ = 90:13:1.7) y se precipitó a partir de EtOAc:n-hexano produciendo el compuesto del título 94% puro (10 mg).

EM (ES+) m/z $[MH_2]^{2+}$ = 590.12.

## EJEMPLO 40

**4"-O-[3-(2-[2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-etilamino)-propionil]-9-(1-isopropoxi-ciclohexil)oximino-eritromicina A**



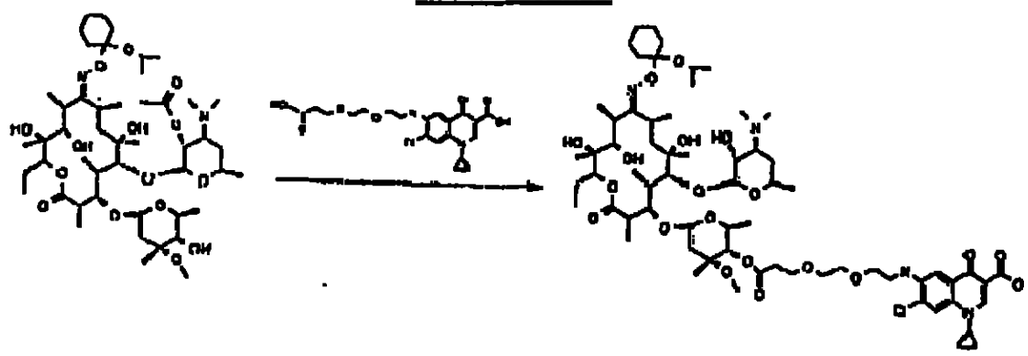
A la solución del intermediario 28A (58 mg, 0.14 milimoles) en acetonitrilo (1.5 mL) y agua (0.5 mL) se le añadió tretilamina (50 µl, 2.5 equivalentes) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. Luego se añadió la solución del intermediario 37 (70 mg, 0.07 milimoles) en acetonitrilo (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C por 20 horas. Los solventes se evaporaron y se añadió el residuo $CH_2Cl_2$ (5 mL), se filtraron y el

filtrado se evaporó una vez de nuevo. El residuo oleoso (105 mg) se disolvió en MeOH (6 mL) y la solución se agitó a 50°C por 20 horas. El MeOH se evaporó y el producto se precipitó primero a partir de $CH_2Cl_2$/n-hexano (76 mg) y a partir de $CH_2Cl_2$/di-i-propil éter/n-hexano produciendo el compuesto del título 75% puro (69 mg).

EM (ES+) m/z $[MH_2]^{2+}$ = 677.30

## EJEMPLO 41

## 4"-O-(3-(2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi)-propionil)-9-(1-isopropoxi-ciclohexil)oximino-eritromicina A

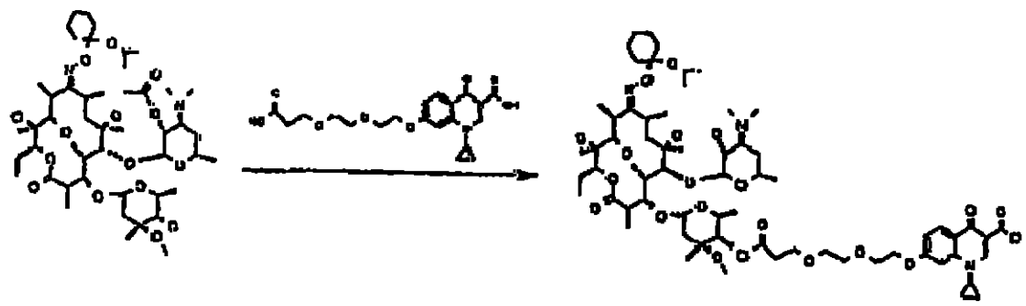


Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 7 (471 mg, 0.76 milimoles) y 2'-O-acetil-9-(1-isopropoxi-ciclohexil)oximino-eritromicina A (350 mg, 0.38 milimoles) produjeron el compuesto del título. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente $CH_2Cl_2$-MeOH-$NH_3$ = 90:13:1.7) y se precipitó a partir de EtOAc:di-i-propil éter:n-hexano produciendo el compuesto del título 90% puro (58 mg).

EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1310.54.

## EJEMPLO 42

**4'''-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-iloxi)-etoxi]-etoxi}-propionil)-9-(1-isopropoxi-ciclohexil)oximino-eritromicina A**

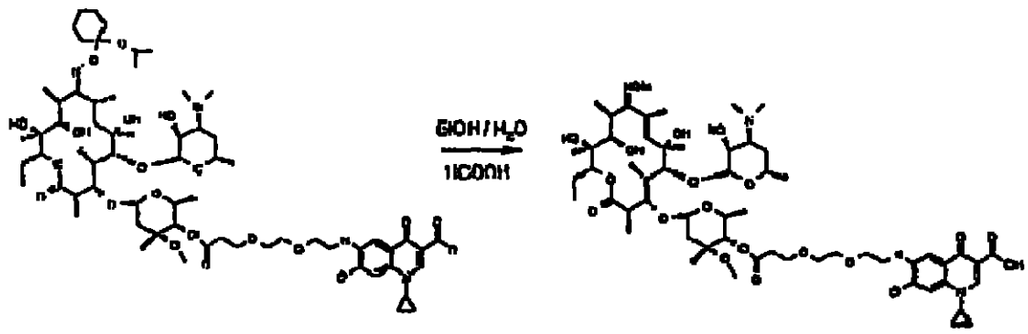


Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 36 (131 mg, 0.32 milimoles) y 2'-O-acetil-9-(1-isopropoxi-ciclohexil)oximino-eritromicina A (150 mg, 0.16 milimoles) produjeron el compuesto del título. El producto se precipitó a partir de $CH_2Cl_2$:di-i-propil éter:n-hexano produciendo el compuesto del título 70% puro (88 mg).

EM (ES+) m/z $[MH_2]^{2+}$ = 1276.64.

## EJEMPLO 43

**4''-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-9-oxima eritromicina A**



A la solución del ejemplo 41 (22 mg, 0.017 milimoles) en EtOH (1 mL), se le añadieron agua (2 mL) y HCOOH (10 µL) y la solución se agitó por 20 horas a temperatura ambiente. Después de eso el EtOH se evaporó, se añadió $CH_2Cl_2$ (2 mL) y pH se ajustó a 9.5. Luego, la capa orgánica se separó y se evaporó produciendo un residuo oleoso. El producto oleoso se precipitó a partir de $CH_2Cl_2$:di-i-propil éter produciendo 5 mg del compuesto del título (91% del área por LC-MS).

EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1170.2.

**EJEMPLO 44**

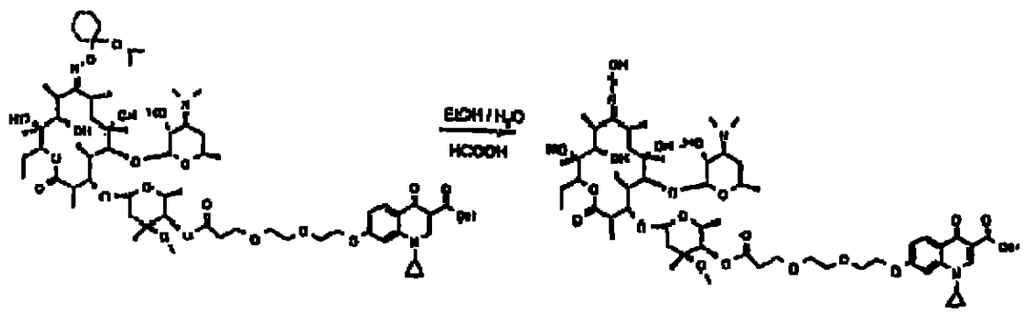
**Sal de diacetato de 4"-O-{3-[2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-9-oxima eritromicina A**

A la solución del ejemplo 43 (166 mg) en $CH_2Cl_2$ (1 mL) a temperatura ambiente se le añadió ácido acético (16 µl, 2 equivalentes) y el producto se precipitó por la adición de di-i-propil éter (10 mL) produciendo 148 mg del producto del título.

346

## EJEMPLO 45

**4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-iloxi)-etoxi]-etoxi}-propionil) eritromicina A 9(E)- y 9(Z)-oxima**

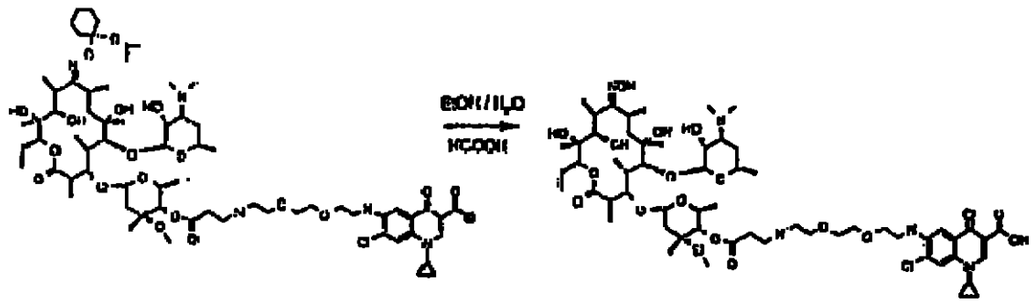



Utilizando el procedimiento del ejemplo 43 a partir del ejemplo 42 (46 mg, 0.036 milimoles) después de la precipitación a partir de $CH_2Cl_2$:di-i-propil éter se obtuvo el compuesto del título (5 mg) como un mezcla de isómeros E y Z. De conformidad con CLAR/EM el producto contiene los isómero E y Z.

CLAR/EM (ES) m/z: $[MH]^+$ = 1137.3.

## EJEMPLO 46

## 4"-O-[3-{2-[2-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-etilamino)-propionil]-9-oxima eritromicina A

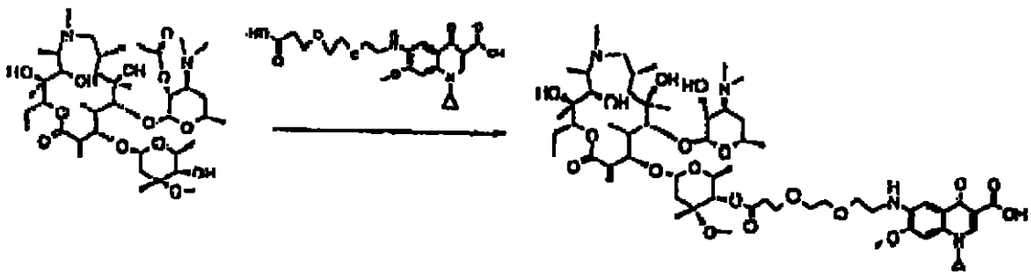


Utilizando el procedimiento del ejemplo 43 a partir de ejemplo 40 (60 mg, 0.043 milimoles) después de la precipitación a partir de $CH_2Cl_2$:di-i-propil éter se obtuvo el compuesto del título (17 mg) como un producto 70% puro.

EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1213.3.

## EJEMPLO 47

## 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina

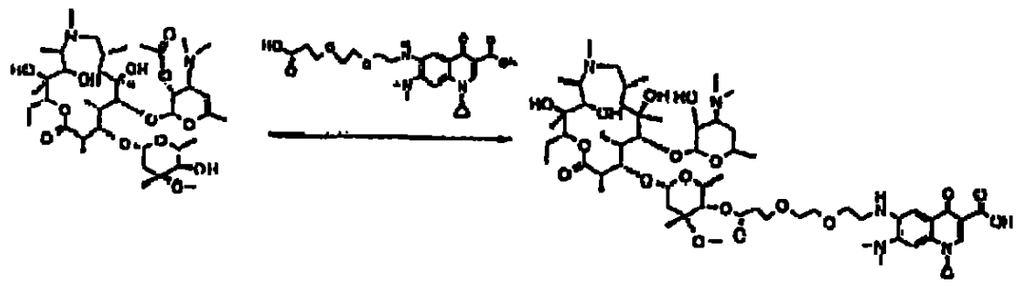


Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 38 (1.1 g) y 2'-O-acetil-azitromicina (2.0 g, 3 milimoles) produjeron el compuesto del título. El producto se precipitó a partir de EtAc:n-hexano produciendo el compuesto del título (230 mg).

EM (ES+) m/z $[MH_2]^{2+}$ = 583.4.

## EJEMPLO 48

## 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-7-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)azitromicina



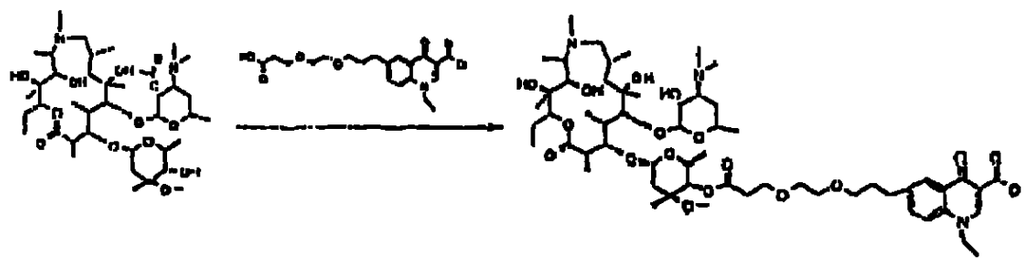
Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 39 y 2'-O-acetil-azitromicina (2.5 g, 3 milimoles) produjeron el compuesto del título. El producto se precipitó a partir de EtAc:n-hexano produciendo el compuesto del título (231 mg).

EM (ES+) m/z $[MH_2]^{2+}$= 589.4.

349

## EJEMPLO 49

**4"-O-(3-[2-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina**



Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 42 (3.75 g, 0.0096 moles), 2'-O-acetil-azitromicina (9.11 g, 0.012 moles), EDACxHCl (3.67 g, 0.019 moles)) y DMAP (2.35 g, 0.019 moles) produjeron el compuesto del título. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente $CH_2Cl_2$-MeOH-$NH_3$ = 90:9:1.5) y se precipitó a partir de EtOAc:n-hexano produciendo el compuesto del título (7 g).

LC/EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1122.6

$^1$H-RMN (300 MHz, DMSO) δ: 9.03 (s, 1H); 8.18 (d, 7.98 (d, 1H); 7.83 (dd, 1H); 4.91 (d, 1H); 4.73 (dd, 1H); 4.59 (t, 2H); 4.55 (d, 1H); 4.43 (d, 1H); 4.33 (m, 1H); 4.17 (dd, 3.66 (m, 1H); 3.64 (m, 2H); 3.50 (ov, 2H), 3.47 (ov, 1H); 3.45 (ov, 1H); 3.43 (ov, 2H); 3.38 (t, 2H); 3.22 (s, 3H); 3.05 (dd, 1H); 2.81 (t, 2H); 2.67 (ov, 1H); 2.67 (ov, 1H); 2.59 (m, 2H); 2.40 (m, 1H); 2.35 (dd, 1H); 2.31 (d, 1H); 2.21 (s, 3H); 2.18 (s, 3H); 2.11 (t, 1H); 1.88 (ov, 1H); 1.85 (ov, 2H); 1.85 (ov, 1H); 1.78 (m, 1H); 1.66 (dd, 1H); 1.59 (m, 1H); 1.51 (d, 1H); 1.42 (t, 3H); 1.37 (m, 1H); 1.27 (dd; 1H); 1.12 (s, 3H); 1.1 (s, 3H); 1.09 (ov,

1H); 1.08 (d, 3H); 1.07 (dd, 3H); 1.03 (d, 3H); 1.01 (s, 3H); 0.96 (d, 3H); 0.94 (d, 3H); 0.84 (d, 3H); 0.79 (t, 3H)

$^{13}$C-RMN (75 MHz, DMSO) δ: 177.44; 177.03; 170.92; 166.09; 148.46; 140.23; 137.35; 134.89; 125.45; 124.55; 118.03; 107.47; 102.02; 94.30; 82.66; 78.01; 77.34; 76.29; 74.87; 73.52; 72.40; 72.04; 70.45; 69.37; 69.66; 69.23; 68.61; 66.75; 66.09; 64.78; 62.16; 61.39; 48.79; 44.53; 41.59; 40.23; 35.66; 34.94; 34.24; 31.10; 30.99; 30.56; 27.31; 25.98; 22.00; 21.56; 20.88; 20.49; 17.64; 14.54; 10.88; 8.86; 6.67; 4.89.

**EJEMPLO 50**

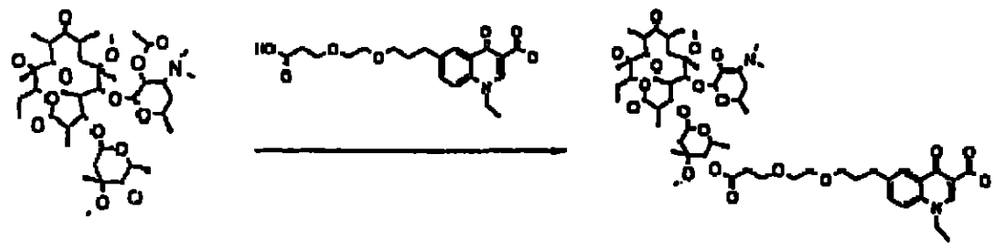
**Sal de diacetato de 4 "-O-(3-(2-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi)-propionil)-azitromicina**

A una solución del ejemplo 49 (150 mg, 0.134 milimoles) en EtOAc (10 mL) se le añadió ácido acético (0.017 mL, 0.29 milimoles) bajo agitación a temperatura ambiente El precipitado se presentó después de la adición de n-hexano (100 mL), éste se filtró produciendo el producto del título (135 mg).

351/249

## EJEMPLO 51

**4"-O-(3-{2-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi}-propionil)-6-O-metil eritromicina A**

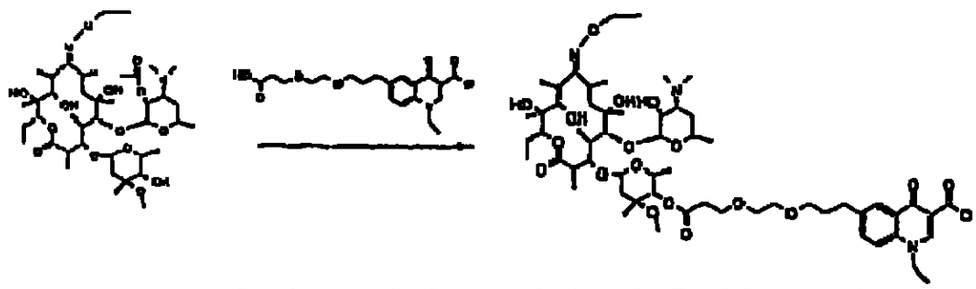


Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 42 y 2'-O-acetil-6-O-metil eritromicina A produjeron el compuesto del título. El producto se precipitó a partir de EtOAc:n-hexano produciendo el compuesto del título (112 mg).

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1122.1.

## EJEMPLO 52

**9-etiloximino-4"-O-(3-{2-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi}-propionil)-eritromicina A**



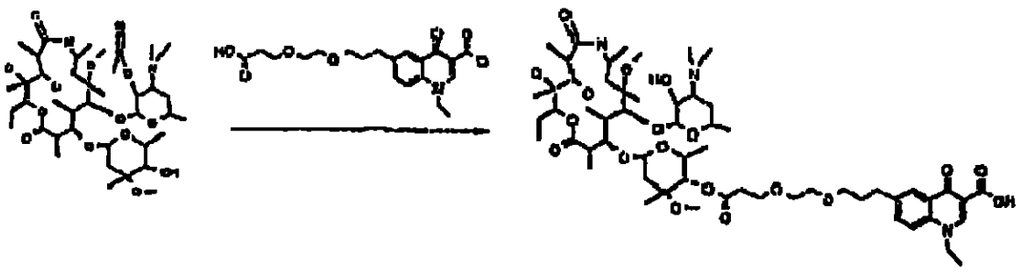
Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 42 y 2'-O-acetil-9etiloximinoeritromicina A produjeron el compuesto del título. El

producto se precipitó a partir de EtOAc:n-hexano produciendo el compuesto del título (106 mg).

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1151.1.

**EJEMPLO 53**

**4"-O-[3-[2-[3-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi]-propionil]-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A**



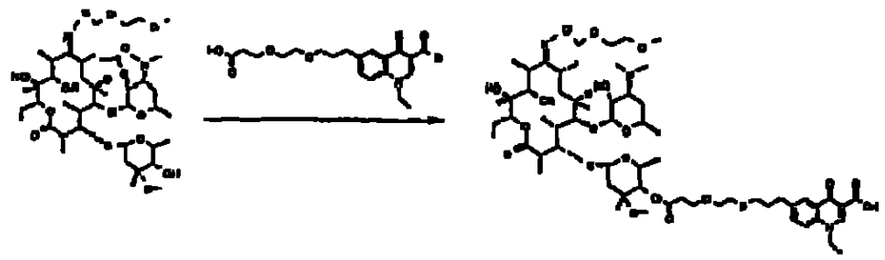
Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 42d y 2'-O-acetil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A produjeron el compuesto del título. El producto se precipitó a partir de EtOAc:n-hexano produciendo el compuesto del título (60 mg).

LC/EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1136.1.

353

## EJEMPLO 54

**4''-O-(3-{2-[3-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi}-pronionil)-roxitromicina**

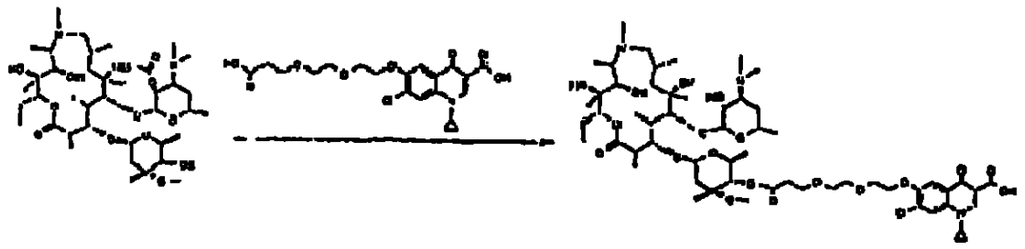


Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 42 y 2'-O-acetil-roxitromicina produjeron el compuesto del título. El producto se precipitó a partir de EtOAc:n-hexano produciendo el compuesto del título (105.5 mg).

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1210.68.

## EJEMPLO 55

**4''-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-iloxi)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina**



Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 13 y 2'-O-acetil-azitromicina produjeron el compuesto del título. El producto se

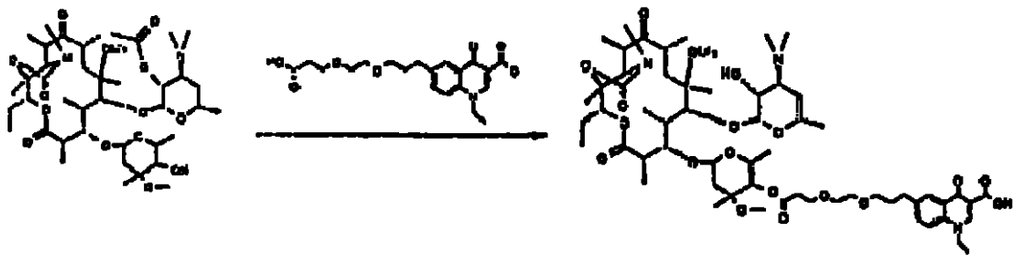
354

purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: $CH_2Cl_2$:MeOH:$NH_3$ = 90:9:0.5) produciendo el compuesto del título (61 mg).

LC/EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1169.9.

## EJEMPLO 56

## 4''-O-{3-{2-[3-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi}-propionil}-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-metilamino-eritromicina A 11,12-carbamato

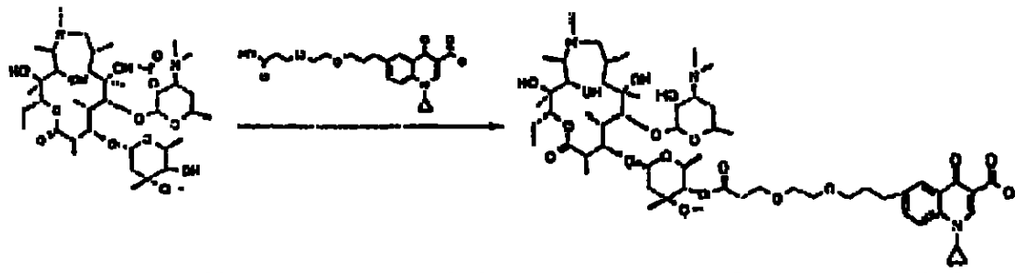


Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 42 y 2-O-acetil-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-metilamino-eritromicina A 11,12-carbamato reaccionaron de conformidad con el procedimiento en J. Org. Chem., 1988, 53 (10), 2340-5 produciendo el compuesto del título. El producto se precipitó a partir de EtOAc:n-hexano produciendo el compuesto del título (181 mg).

LC/EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1161.3.

## EJEMPLO 57

## 4"-O-(3-[2-[3-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi)-propionil)-azitromicina



Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 44 (0.612 g, 1.5 milimoles), y 2'-O-acetil-azitromicina (1.4 g, 1.8 milimoles), EDACxHCl (0.574 g, 3 milimoles) y DMAP (0.367 g, 3 milimoles) produjeron el compuesto del título. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente $CH_2Cl_2$-MeOH-$NH_3$ = 90:9:1.5) y se precipitó a partir de EtOAc:n-hexano produciendo el compuesto del título (640 mg).

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1134.35.

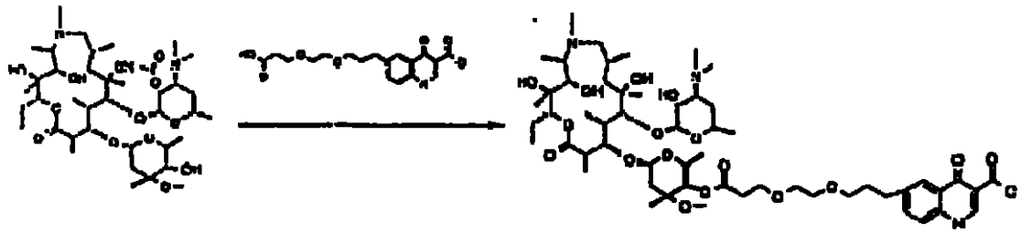
$^1$H-RMN (300 MHz, DMSO) δ: 8.73 (s, 1H); 8.22 (d, 1H); 8.16 (d, 1H); 7.87 (dd, 1H); 4.91 (d, 1H); 4.74 (dd, 1H); 4.56 (d, 1H); 4.43 (d, 1H); 4.34 (m, 1H); 4.17 (dd, 1H); 3.84 (m, 1H); 3.69 (m, 1H); 3.66 (m, 2H); 3.47 (d, 1H); 3.43 (m, 1H); 3.38 (t, 2H); 3.33-3.37 (ov, 4H); 3.23 (s, 3H); 3.04 (t, 1H); 2.83 (t, 2H); 2.67 (m, 1H); 2.58 (t, 2H); 2.40 (m, 1H); 2.38 (d, 1H); 2.33 (d, 1H); 2.21 (s, 6H); 2.19 (s, 3H); 2.11 (t, 1H); 1.89 (m, 1H); 1.83-1.86 (ov, 3H); 1.78 (m, 1H); 1.67 (dd, 1H); 1.59 (m, 1H); 1.51 (s, 1H); 1.36 (m, 1H); 1.32 (m, 2H); 1.25 (m, 1H); 1.18 (m, 2H); 1.13 (s, 3H); 1.09 (d, 3H); 1.08 (d, 3H); 1.07-1.09 (ov,

1H); 1.03 (d, 3H); 1.01 (s, 6H); 0.95 (d, 3H); 0.94 (d, 3H); 0.85 (dd, 3H); 0.79 (t, 3H).

$^{13}$C-RMN (75 MHz, DMSO) δ: 177.72; 177.04; 170.93; 165.92; 147.97; 140.43; 139.36; 134.81; 124.92; 124.29; 118.42; 107.14; 102.04; 94.32; 82.69; 78.03; 77.39; 76.32; 74.91; 73.54; 72.43; 70.45; 69.67; 69.39; 69.24; 68.64; 66.77; 66.10; 64.81; 62.18; 61.39; 48.82; 44.55; 41.69; 41.61; 40.27; 35.79; 35.68; 34.96; 34.26; 31.05; 30.65; 30.15; 27.35; 26.01; 22.02; 21.58; 20.51; 20.19; 17.67; 17.64; 14.59; 10.89; 8.89; 7.48; 6.68.

## EJEMPLO 58

**4"-O-(3-{2-[3-(3-Carboxi-4-oxo-1-propil-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina**

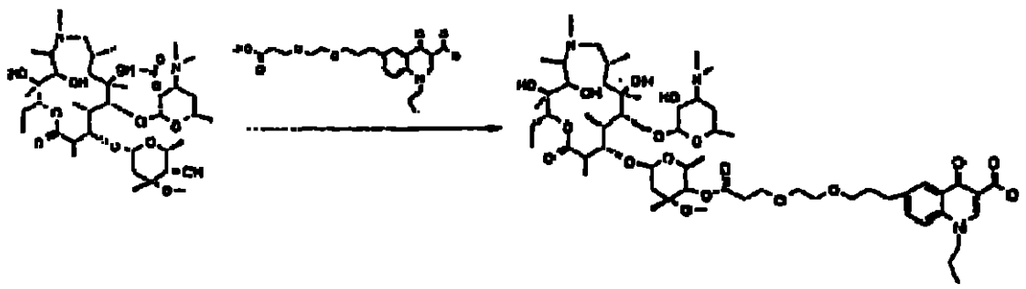


Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 46 y 2'-O-acetil-azitromicina produjeron el compuesto del título. El producto se precipitó a partir de EtOAc:n-hexano produciendo el compuesto del título (170 mg).

LC/EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1094.70.

## EJEMPLO 59

## 4''-O-(3-{2-[3-(3-Carboxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina



Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 48 y 2'-O-acetil-azitromicina produjeron el compuesto del título. El producto se precipitó a partir de EtOAc:n-hexano produciendo el compuesto del título (400 mg).

LC/MS(ES+) m/z $[MH]^+$ = 1136.42.

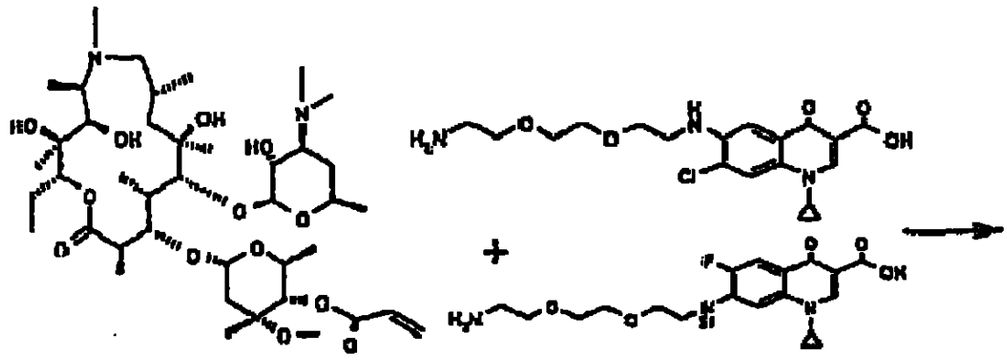
$^1$H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ: 9.02 (s, 1H); 8.18 (d, 1H); 7.98 (d, 1H); 7.82 (dd,1H); 4.95 (d, 1H); 4.75 (dd, 1H); 4.56 (t, 2H); 4.53 (d, 1H); 4.43 (d, 1H); 4.34 (m, 1H); 4.17 (d, 1H); 3.69 (m, 1H); 3.66 (t, 2h); 3.53-3.45 (ov, 4H); 3.47 (ov, 1H); 3.45 (ov, 1H); 3.38 (ov, 2H); 3.22 (s, 3H); 3.05 (dd, 1H); 2.81 (t, 2H); 2.67 (m, 2H); 2.58 (t, 2H); 2.41 (m, 1H); 2.34 (dbr, 1H); 2.28 (d, 1H); 2.22 (s, 3H); 2.19 (s, 3H); 2.12 (tbr, 1H); 1.88 (ov, 1H); 1.86-1.80 (ov, 2H); 1.83 (ov, 1H); 1.77 (m, 1H); 1.67 (dd, 1H); 1.61 (m, 1H); 1.52 (d, 1H); 1.38 (m, 1H); 1.27 (ddbr, 1H); 1.12 (s, 3H); 1.09 (d, 6H); 1.05 (ov, 1H); 1.02 (d, 3H); 1.01 (s, 6H); 0.85 (d, 3H); 0.95 (d, 6H); 0.92 (t, 3H); 0.80 (t, 3H);

$^{13}$C-RMN (75 MHz, DMSO-d6) δ: 177.64; 177.24; 171.13; 166.34; 149.02; 140.46; 137.76; 135.06; 125.63; 124.73; 118.38; 107.42; 102.21;

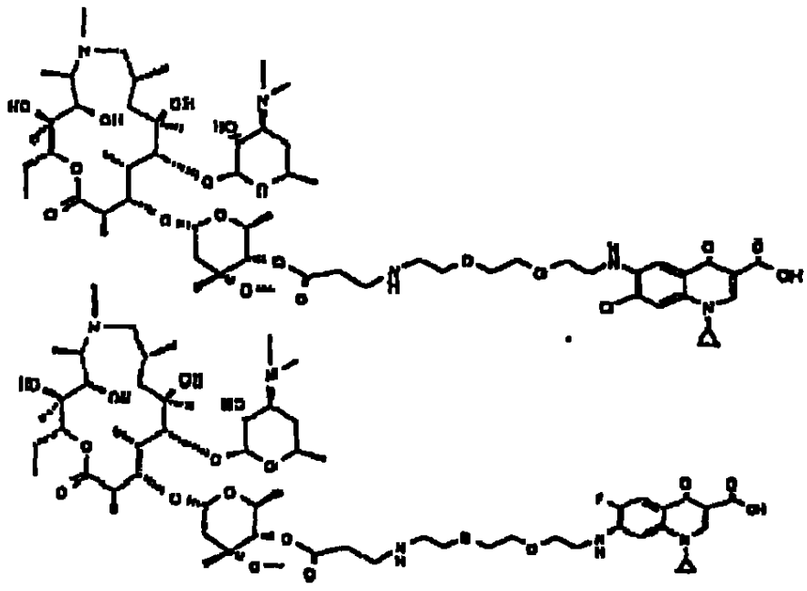
94.51; 82.86; 78.21; 77.57; 76.49; 75.06; 73.73; 72.62; 70.62; 70.62; 69.87; 69.58; 69.45; 68.80; 66.30; 65.00; 32.37; 61.65; 55.03; 49.01; 44.74; 41.8; 41.5; 40.42; 35.88; 35.15; 34.44; 31.21; 30.78; 30.32; 27.51; 26.18; 22.20; 21.76; 21.4; 21.09; 20.7; 17.86; 17.78; 14.78; 11.09; 10.65; 9.07; 6.89.

**EJEMPLO 60**

**4"-O-[3-(2-(2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi)-etilamino)-propionil]-azitromicina (A) 4"-O-[3-(2-(2-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-ilamino)-etoxi]-etoxi)-etilamino)-propionil]-azitromicina (B)**



359



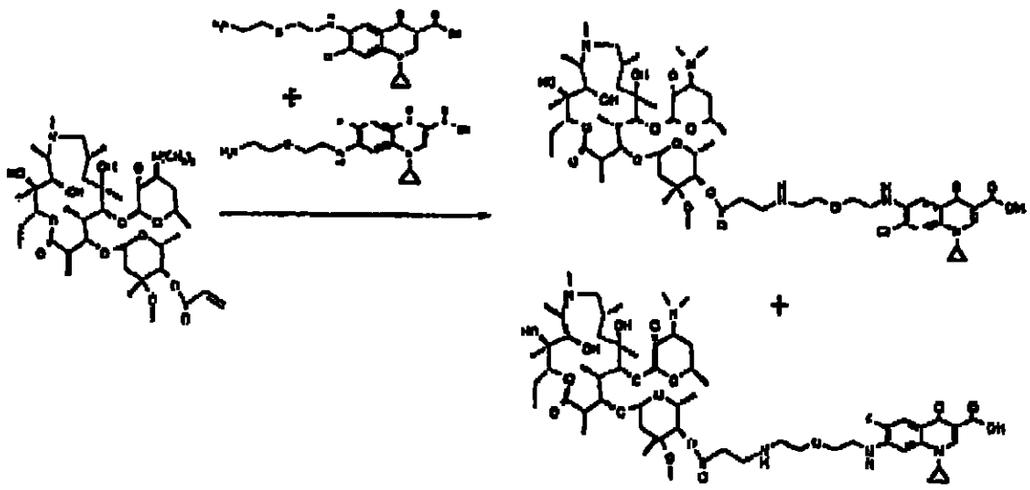
Utilizando el procedimiento del ejemplo 1, el intermediario 14 y la mezcla de intermediarios 28A y 28B produjeron los compuestos del título (85 mg) como un mezcla de derivados de cloro y fluoro en una relación 3:1.

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1212.9 (ejemplo 60A)

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1196.4 (ejemplo 60B)

**EJEMPLO 61**

**4 "-O-(3-(2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxil-etilamino)-propionil)-azitromicina (A) 4"-O-(3-(2-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-ilamino)-etoxi]-etilamino)-propionil)-azitromicina (B)**



Utilizando el procedimiento del ejemplo 1, el intermediario 14 y la mezcla de intermediarios 30A y 30B produjeron los compuestos del título (81 mg) como un mezcla de derivados de cloro y fluoro en una relación 3:2.

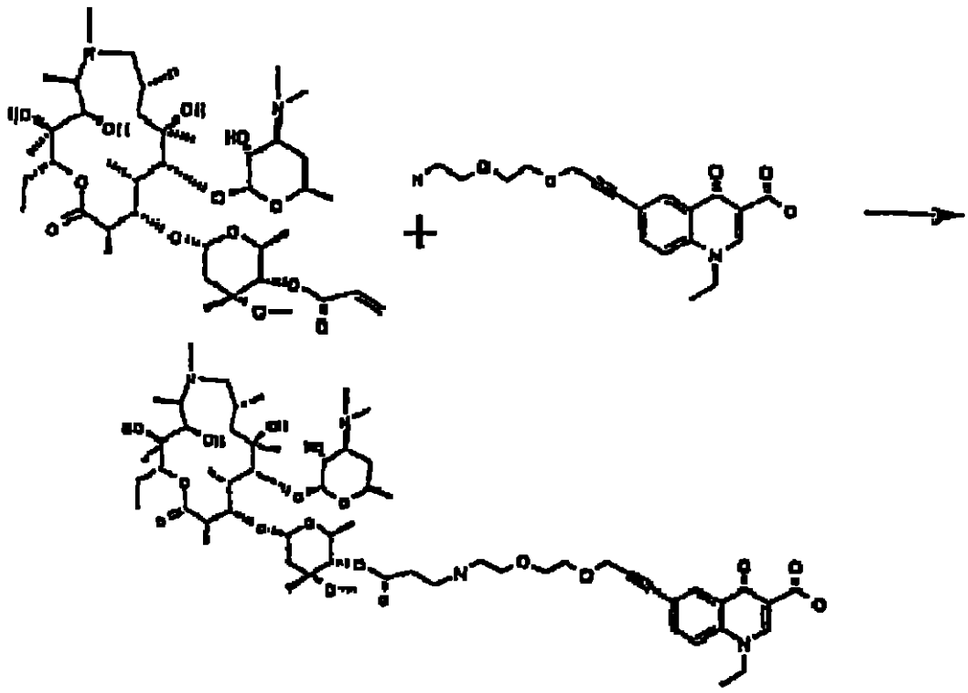
LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1168.4 (ejemplo 61A)

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1152.5 (ejemplo 61B)

361

## EJEMPLO 62

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



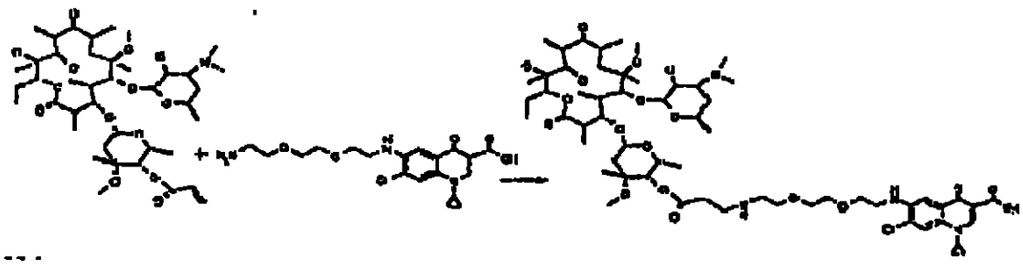
Utilizando el procedimiento del ejemplo 1, el intermediario 14 y los intermediarios 49 produjeron el compuesto del título (3 mg).

LC/EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1161.4.

362

## EJEMPLO 63

**4"-O-[3-(2-(2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi)-etilamino)-propionil]-6-O-metil eritromicina**

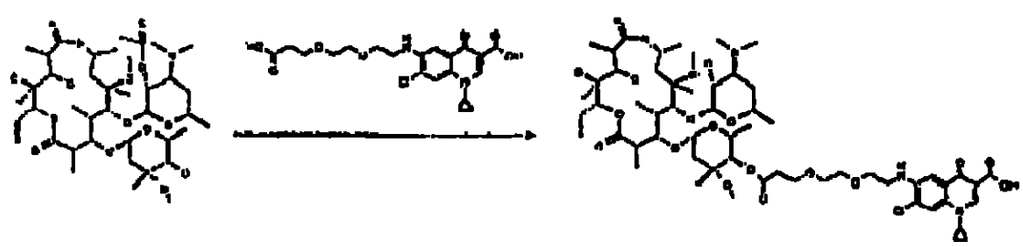


Utilizando el procedimiento del ejemplo 1, el intermediario 20 y los intermediarios 28A produjeron el compuesto del título (49 mg).

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ 1211.9.

## EJEMPLO 64

**4"-O-(3-(2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi)-propionil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A**



Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 7 y 2'-O-acetil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A produjeron el compuesto del

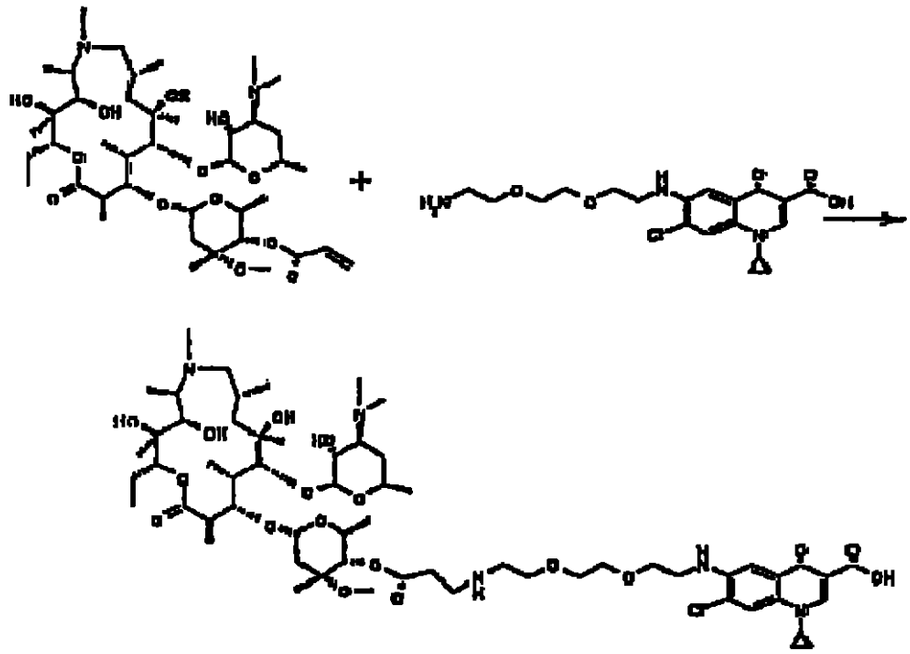
363
A61

título. El producto se precipitó a partir de EtOAc:n-hexano produciendo el compuesto del título (85 mg).

LC/EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1183.8.

## EJEMPLO 65

**4"-O-[3-(2-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-etilamino)-propionil]-azitromicina**



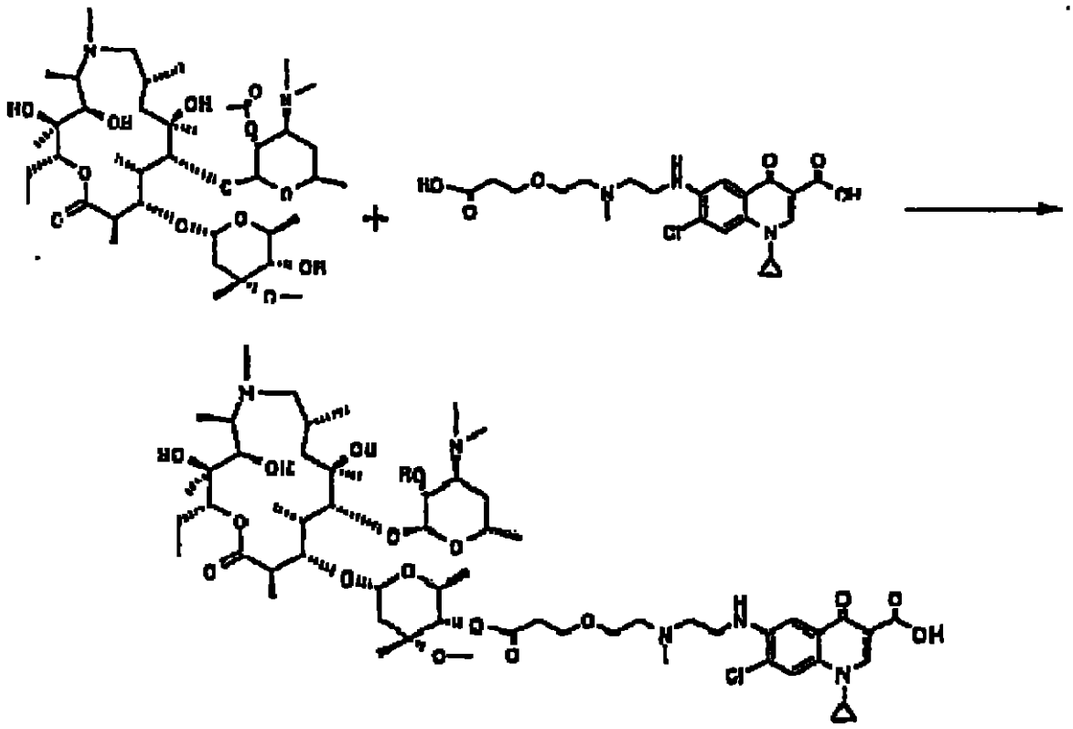
Utilizando el procedimiento del ejemplo 1, el intermediario 14 y el intermediarios 28A produjeron el compuesto del título (152 mg).

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1212.9.

369

**EJEMPLO 66**

**4"-O-[3-(2-{[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etil]-metil-amino}-etoxi)-propionil]-azitromicina**



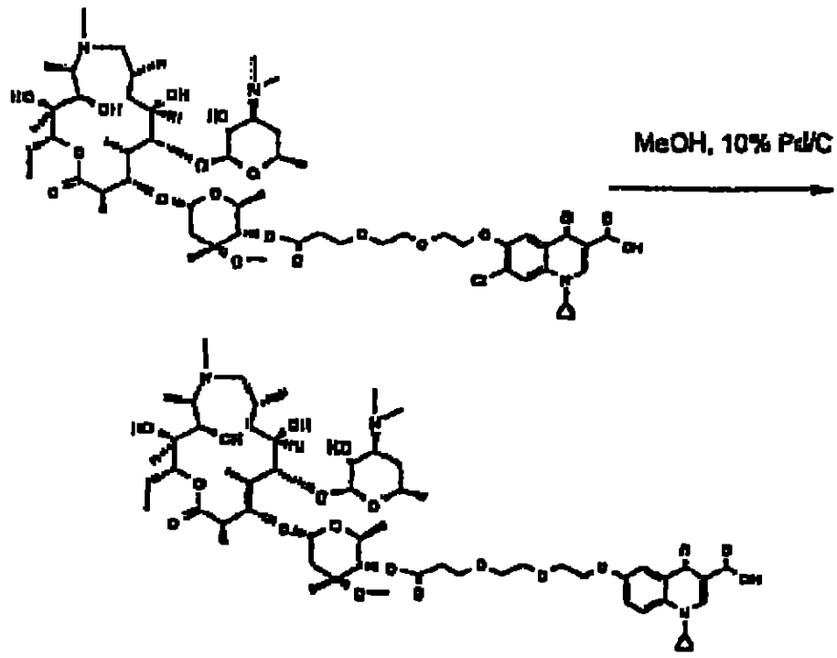
Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 52 y 2'-O-acetil-azitromicina produjeron el compuesto del título. El producto se precipitó a partir de EtOAc:n-hexano produciendo el compuesto del título (50 mg).

LC/EM (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1182.9.

365
X 39

## EJEMPLO 67

## 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-iloxi)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina




El ejemplo 55 (80 mg, 0.068 milimoles) se disolvió en 30 mL de metanol, se añadieron 40 mg de Pd/C al 10% y la mezcla se agitó bajo presión de $H_2$ (4.9 atmósferas) por 6 horas. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se evaporó in vacuo. El producto sin purificar se diluyó en isopropilacetato (8 mL) y se extrajo con $NaHCO_3$ acuoso (2x5 mL). La capa orgánica se evaporó in vacuo y el producto sin purificar se precipitó a partir de EtOAc:n-hexano produciendo 68 mg del producto del título.

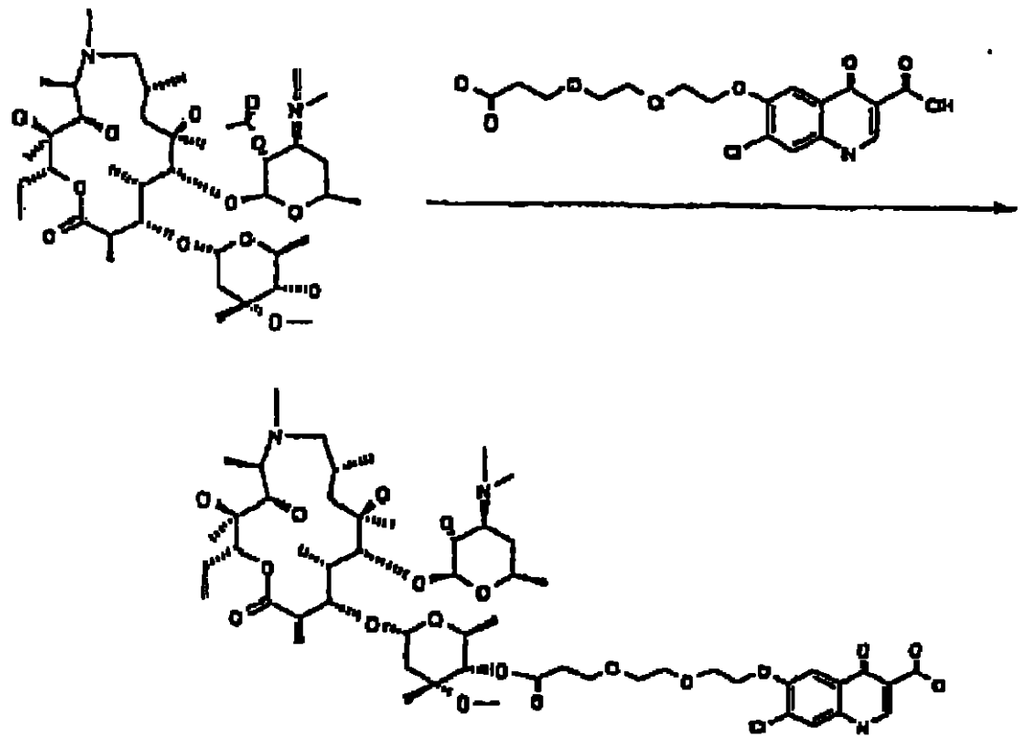
LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1136.6.

$^{13}$C-RMN (75 MHz, CDCl3) δ: 178.9, 178.0, 171.4, 167.2, 157.3, 146.7, 135.8, 127.4, 125.0, 118.9, 108.1, 106.7, 102.3, 94.7, 83.2, 79.0, 77.8,

77.5, 74.3, 73.8, 73.6, 72.9, 71.0, 70.8, 70.6, 70.1, 69.5, 68.2, 67.9, 66.7, 65.6, 63.0, 62.5, 49.4, 45.2, 42.2, 42.1, 40.4, 36.3, 35.5, 35.2, 35.0, 29.0, 27.5, 26.8, 22.0, 21.9, 21.3, 21.2, 17.8, 16.2, 14.6, 11.3, 9.1, 8.3, 7.5,

**EJEMPLO 68**

**4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-iloxi)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina**

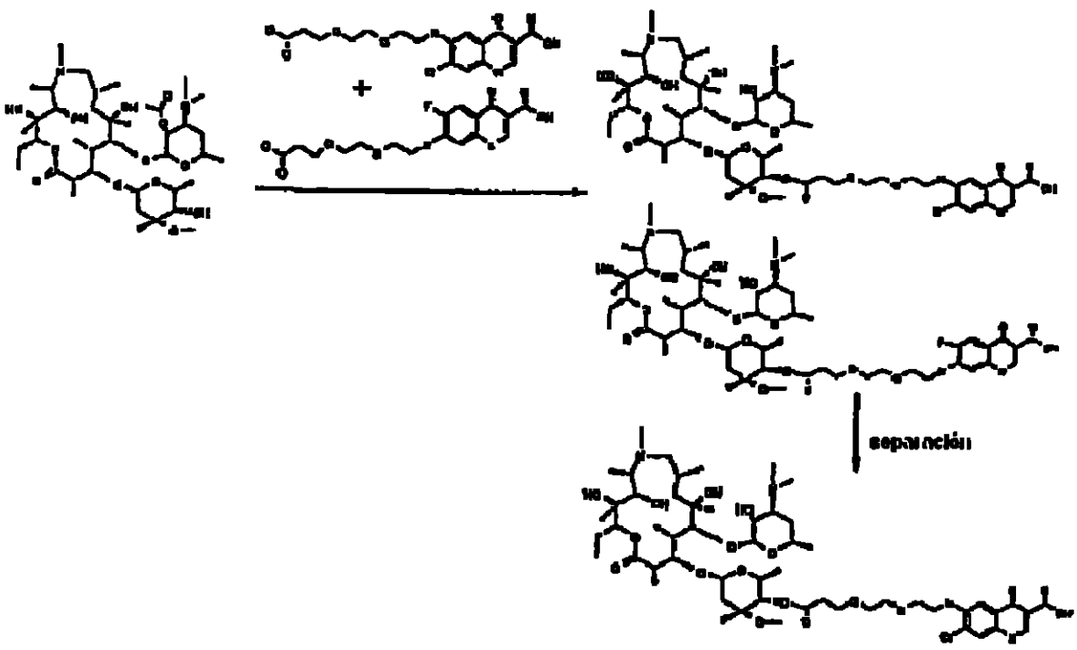


Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, el intermediario 54 y 2'-O-acetil-azitromicina produjeron el compuesto del título. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: $CH_2Cl_2$:MeOH:$NH_3$ = 90:9:1.5) produciendo el compuesto del título (92 mg).

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1130.8.

## EJEMPLO 69

**4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina**



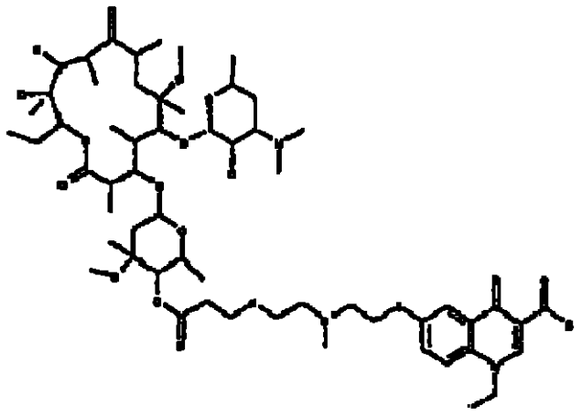

Utilizando el procedimiento del ejemplo 6, 2'-O-acetil-azitromicina y la mezcla del intermediario 56C y del intermediario 56D produjeron una mezcla de compuestos de cloro y fluoro (670 mg). La purificación mediante cromatografía en columna (eluyente: $CH_2Cl_2$:MeOH:$NH_3$ = 90:9:1.5) produjo 150 mg del compuesto del título.

LC/MS (ES+) m/z $[MH]^+$ = 1129.8.

308

## EJEMPLO 70

**4"-O-{[6-({2-[ácido (2-Aminoetil)(metil)amino]etil}tio)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico]propionil}-6-O-metil eritromicina A**

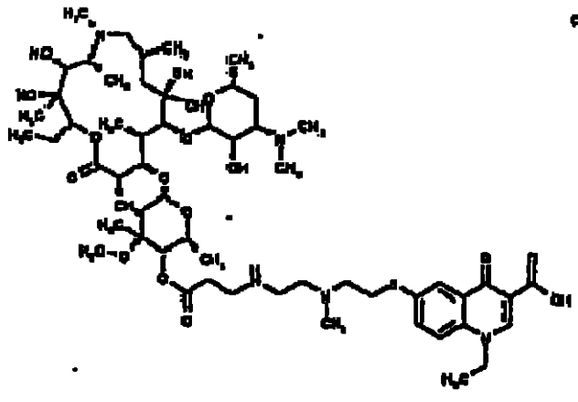


Utilizando el procedimiento del ejemplo 1, el intermediario 20 y el intermediario 57 produjeron el compuesto del título en un rendimiento del 43%.

ESEM m/z $[MH]^+$= 1151.7.

## EJEMPLO 71

**4-O-{[6-({2-[ácido (2-Aminoetil)(metil)amino]etil}tio)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico]propionil}-azitromicina**

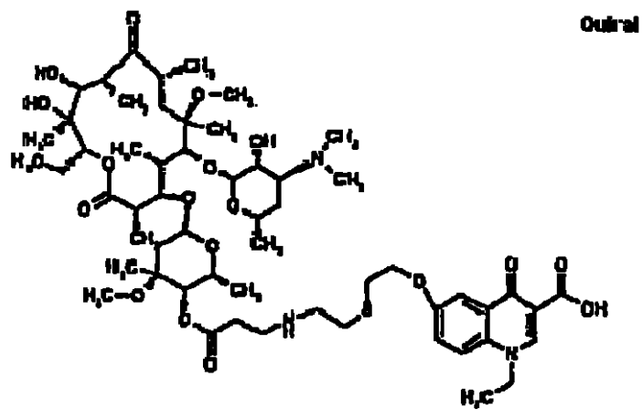


Utilizando el procedimiento del ejemplo 1,4"-O-propenoil-azitromicina y el intermediario 57 produjeron el compuesto del título en un rendimiento del 20%.

ESEM m/z $[MH]^+$ = 1152.8.

**EJEMPLO 72**

**4"-O-{[6-({2-[ácido (2-Aminoetil)oxi]etil}oxi)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico]propionil}-6-O-metil eritromicina A**

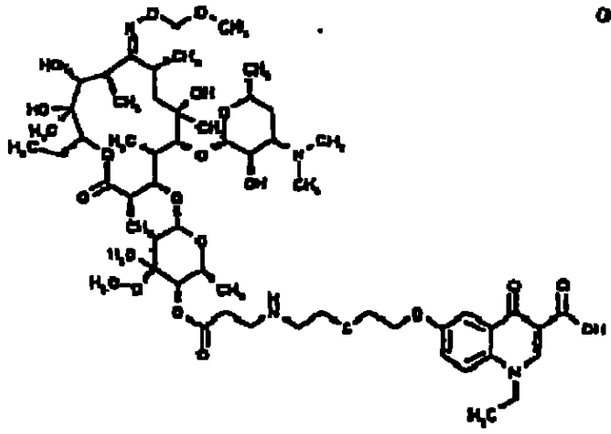


Utilizando el procedimiento del ejemplo 1, el intermediario 20 y el intermediario 59 produjeron el compuesto del título en un rendimiento del 62%.

ESEM m/z $[MH]^+$= 1138.9.

## EJEMPLO 73

**Acido 4"-O-[[6-({2-[(2-Aminoetil)oxi]etil}oxi)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico]propionil}-O-(9E)-metoximetiloximino eritromicina A**

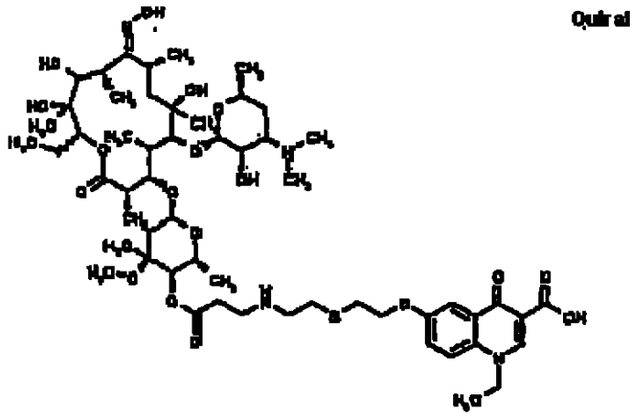


Utilizando el procedimiento del ejemplo 1, el intermediario 63 y el intermediario 59 produjeron el compuesto del título en un rendimiento del 44%.

ESEM m/z $[MH]^+$ = 1184.2.

## EJEMPLO 74

**Acido 4"-O-2{[ 6-{[2-[(2-Aminoetil)oxi]etil}oxi)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico]propionil}-O-(9E)-hidroximino eritromicina A**

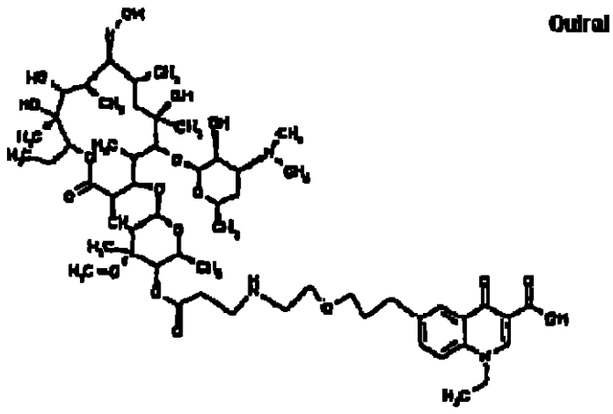



Utilizando el procedimiento del ejemplo 1, el intermediario 62 y el intermediario 59 produjeron el compuesto del título en un rendimiento del 48%.

ESEM m/z $[MH]^+$ = 1140.2.

## EJEMPLO 75

**4"-O-{[ácido 1-etil-6-(3-{[2-Aminoetil]oxi}propil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico]propionil}-O-(9E)-hidroximino eritromicina A**

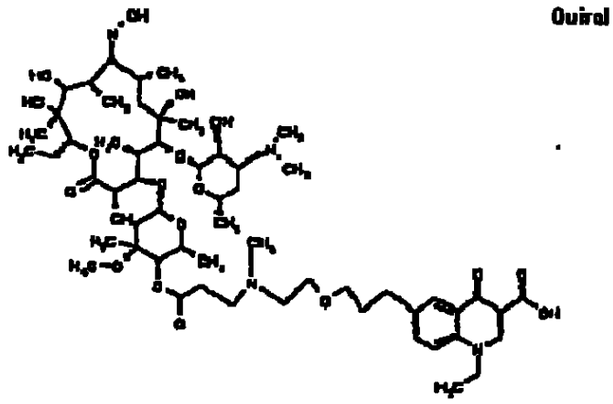


Utilizando el procedimiento del ejemplo 1, el intermediario 60 y el intermediario 62 produjeron el compuesto del título en un rendimiento del 52%.

ESEM m/z $[MH]^+$ = 1122.0.

## EJEMPLO 76

## 4"-O-{[ácido 1-etil-6-(3-{[2-(metilamino)etil]oxi}propil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico]propionil}-O-(9E)-hidroximino eritromicina A

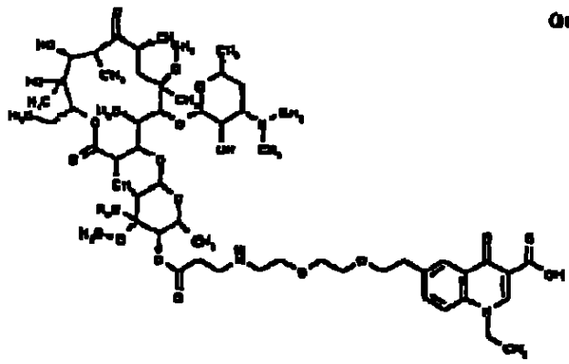



Una solución del ejemplo 75 (0.032 g, 0.049 milimoles) se disolvió en una mezcla de cloroformo (0.7 mL), formaldehído acuoso al 37% (7 µL) y ácido fórmico (7 µL) se agitó a 60°C. Después de 4 horas la mezcla se enfrió, se evaporó y el residuo sometido a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-10% [9:1 metanol/amoniaco 20 M] en diclorometano produjeron el compuesto del título en un rendimiento del 58%.

ESEM m/z [MH] += 1137.0.

## EJEMPLO 77

## 4"-O-[ácido 6-({2-[(2-aminoetil)oxi]etil}oxi)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico]propionil}-6-O-metileritromicina A



Utilizando el procedimiento del ejemplo 1, el intermediario 61 y el intermediario 20 produjeron el compuesto del título.

ESEM m/z $[MH]^+$ = 1115.2.

Datos biológicos

La MIC (μg/ml) de los compuestos prueba en contra de diversos organismos se determinó incluyendo: S. aureus Smith ATCC 0329, S. pneumoniae 0541, S. pyogenes 0542, E. faecalis ATCC 0004, H. influenzae ATCC 0529, Mcatarrhalis ATCC 0324.

Los ejemplos 3-8, 11, 14, 19, 20, 23, 24, 26, 27, 30-33, 35-38, 48, 49, 51, 55-57, 59, 62, 64 y 65 tienen una MIC ≤1 μg/ml en contra de S. aureus Smith ATCC 0329, S. pneumoniae 0541, S. pyogenes 0542 y E. faecalis ATCC 0004.

Los ejemplos 3, 4, 8, 11, 14, 15, 19, 23, 24, 26, 27, 30-33, 35-38, 48, 49, 51, 55-57, 59, 62, 64 y 65 tienen una MIC ≤2 μg/ml en contra de H. influenzae ATCC 0529 y M. catarrhalis ATCC 0324.

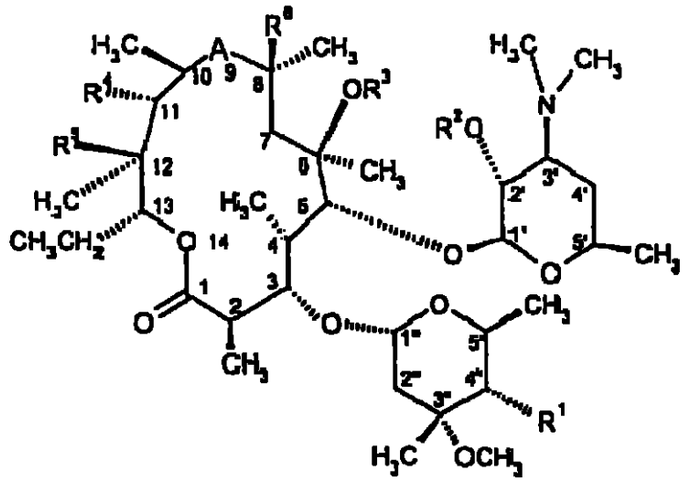
Los ejemplos 6, 8, 11, 19, 20, 30-33, 37, 49, 51, 52, 55-57, 59, 64 y 65 tienen una MIC ≤0.25 μg/ml en contra de cepas resistentes a eritromicina de Streptococcus pneumoniae y Streptococcus pyogenes.

La aplicación de esta descripción y las reivindicaciones que forman parte se pueden utilizar como una base como prioridad con respecto a cualquier solicitud subsecuente. Las reivindicaciones de dicha solicitud subsecuente se pueden dirigir a cualquier característica o combinación de características descritas en la presente invención. Estas pueden tomar la forma del producto, composición, procedimiento, o reivindicaciones para uso y pueden incluir, a manera de ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones:

## NOVEDAD DE LA INVENCION

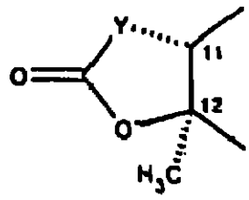
## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I)

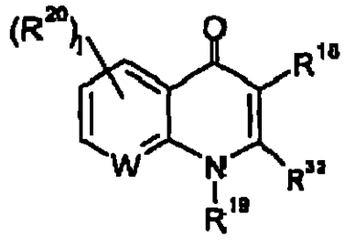


(I)

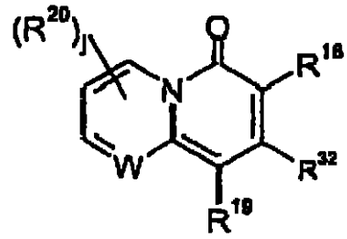
en donde A es un radical bivalente seleccionado a partir de -C(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -N($R^7$)-$CH_2$-, -$CH_2$-N($R^7$)-, -CH($NR^8R^9$)- y -C(=$NR^{10}$)-; $R^1$ es -OC(O)$(CH_2)_dXR^{11}$; $R^2$ es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; $R^3$ es hidrógeno, alquilo de $C_{1-4}$, o alquenilo de $C_{3-6}$ opcionalmente sustituido por heteroarilo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros; $R^4$ es hidroxi, alqueniloxi de $C_{2-6}$ opcionalmente sustituido por heteroarilo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros, o alcoxi de $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido por alcoxi de $C_{1-6}$ o -$O(CH_2)_eNR^7R^{12}$, $R^5$ es hidroxi, o $R^4$ y $R^5$ tomados junto con los átomos que intervienen forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:



en donde Y es un radical bivalente seleccionado a partir de $-CH_2-$, -CH(CN)-, -O-, $-N(R^{13})-$ y $-CH(SR^{13})-$; $R^6$ es hidrógeno o flúor; $R^7$ es hidrógeno o alquilo de $C_{1-6}$; $R^8$ y $R^9$ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de $C_{1-6}$, $-C(=NR^{10})NR^{14}R^{15}$ o $-C(O)R^{14}$, o $R^8$ y $R^9$ juntos forman $=CH(CR^{14}R^{15})_f$arilo, $=CH(CR^{14}R^{15})_f$heterociclilo, $=CR^{14}R^{16}$ o $=C(R^{14})C(O)OR^{14}$, en donde los grupos alquilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituido por hasta tres grupos independientemente seleccionados a partir de $R^{16}$; $R^{10}$ es $-OR^{17}$, alquilo de $C_{1-6}$, $-(CH_2)_g$arilo, $-(CH_2)_g$heterociclilo o $-(CH_2)_hO(CH_2)_iOR^7$, en donde cada grupo $R^{10}$ está opcionalmente sustituido por hasta tres grupos independientemente seleccionados a partir de $R^{16}$; $R^{11}$ es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



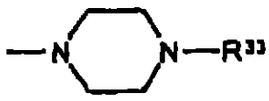
o



$R^{12}$ es hidrógeno o alquilo de $C_{1-6}$; $R^{13}$ es hidrógeno o alquilo de $C_{1-4}$ sustituido por un grupo seleccionado a partir de fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido; $R^{14}$ y $R^{15}$ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de $C_{1-6}$; $R^{16}$ es halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, $-OC(O)OR^{21}$, $-NR^{22}C(O)R^{23}$, $-C(O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}R^{23}$, hidroxi, alquilo de $C_{1-6}$, $-S(O)_k$alquilo de $C_{1-6}$, alcoxi de $C_{1-6}$, $-(CH_2)_m$arilo o $-(CH_2)_m$heteroarilo, en donde el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido por hasta tres grupos independientemente seleccionados a partir de $-NR^{14}R^{15}$, halógeno y $-OR^{14}$, y los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituido por hasta cinco grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{24}$, $-OC(O)OR^{24}$, $-NR^{25}C(O)R^{26}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{25}R^{26}$, hidroxi, alquilo de $C_{1-6}$ y alcoxi de $C_{1-6}$; $R^{17}$ es hidrógeno, alquilo de $C_{1-6}$, cicloalquilo de $C_{3-7}$, alquenilo de $C_{3-6}$ o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, en donde los grupos alquilo, cicloalquilo, alquenilo y heterocíclico están opcionalmente sustituidos por hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados a partir de un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, un grupo

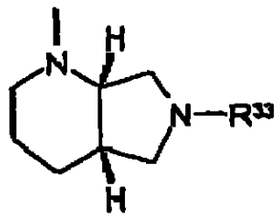
heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, $-OR^{27}$, $-S(O)_nR^{27}$, $-NR^{27}R^{28}$, $-CONR^{27}R^{28}$, halógeno y ciano; $R^{18}$ es hidrógeno, $-C(O)OR^{29}$, $-C(O)NHR^{29}$, $-C(O)CH_2NO_2$, o $-C(O)CH_2SO_2R^7$; $R^{19}$ es hidrógeno, alquilo de $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido por hidroxi, ciano, $NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-4}$) o -N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$; alquenilo de $C_{2-4}$ opcionalmente sustituido por hidroxi, ciano, $NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-4}$) o -N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$; alcoxi de $C_{1-4}$, cicloalquilo de $C_{3-7}$, $-NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-4}$) o -N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$; (alquilo de $C_{1-4}$)OC(O)N(alquilo de $C_{1-4}$) o fenilo opcionalmente sustituido o bencilo; $R^{20}$ es halógeno, alquilo de $C_{1-4}$, tioalquilo de $C_{1-4}$, alcoxi de $C_{1-4}$, $-NH_2$, -NH(alquilo de $C_{1-4}$) o -N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$; $R^{21}$ es hidrógeno, alquilo de $C_{1-10}$, $-(CH_2)_p$arilo o $-(CH_2)_p$heteroarilo; $R^{22}$ y $R^{23}$ son cada uno independientemente hidrógeno, $-OR^{14}$, alquilo de $C_{1-6}$, $-(CH_2)_q$arilo o $-(CH_2)_q$heterociclilo; $R^{24}$ es hidrógeno, alquilo de $C_{1-10}$, $-(CH_2)_r$arilo o $-(CH_2)_r$heteroarilo; $R^{25}$ y $R^{26}$ son cada uno independientemente hidrógeno, $-OR^{14}$, alquilo de $C_{1-6}$, $-(CH_2)_s$arilo o $-(CH_2)_s$heterociclilo; $R^{27}$ y $R^{28}$ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de $C_{1-4}$ o alcoxi de $C_{1-4}$alquilo de $C_{1-4}$; $R^{29}$ es hidrógeno o alquilo de $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido por hasta tres grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, alcoxi de $C_{1-4}$, -OC(O)alquilo de $C_{1-6}$ y -OC(O)OCalquilo de $C_{1-6}$, $-(CH_2)_q$heterociclilo, $-(CH_2)_q$heteroarilo, $-(CH_2)_q$arilo, o $-(CH_2)_q$cicloalquilo de $C_{3-7}$; $R^{30}$ es hidrógeno, alquilo de $C_{1-4}$, cicloalquilo de $C_{3-7}$, fenilo opcionalmente sustituido o bencilo, acetilo o benzoilo; $R^{31}$ es hidrógeno o $R^{20}$, o $R^{31}$ y $R^{19}$ están asociados para formar el radical bivalente $-O(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_t-$; $-NR^7(CH_2)_s$, $-OCH_2NR^7-$, $-SCH_2NR^7-$, $-CH_2NR^7CH^2-$, -

$CH_2OCH_2$-, -$CH_2SCH_2$-, -$(CH_2)_aNR^7$-; $R^{32}$ es hidrógeno, o $R^{32}$ y $R^{19}$ están asociados para formar el radical bivalente seleccionado a partir del grupo, -$S(CH_2)_b$-, y $N(R_7)(CH_2)_b$-, -$O(CH_2)_b$-; $R^{33}$ es alquilo de $C_{1-8}$, alquenilo de $C_{2-8}$ o alquinilo de $C_{2-8}$; X es -$U(CH_2)_vB(CH_2)_vD$-, -$U(CH_2)_vB(CH_2)_vD(CH_2)_vE$-, -$U(CH_2)_vB$-$R^{33}$-, o $U(CH_2)_vB(CH_2)_vD$-$R^{33}$-; o X es un grupo seleccionado a partir de:





y



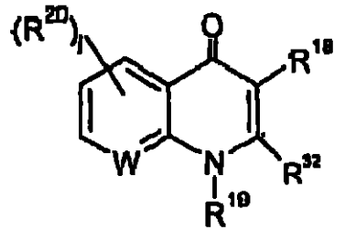
U, B, D y E son independientemente radicales divalentes seleccionados a partir de -$N(R^{30})$-, -O-, -$S(O)_z$-, -$N(R^{30})C(O)$-, -$C(O)N(R^{30})$- y -$N[C(O)R^{30}]$-; W es -$C(R^{31})$- o un átomo de nitrógeno; a es 1 ó 2; b es un entero de 1 a 3; d es un entero de 1 a 5; e es un entero de 2 a 4; f, g, h, m, p, q, r y s son cada uno independientemente enteros de 0 a 4; i es un entero de 1 a 6; j, k, n y z son cada uno independientemente enteros de 0 a 2; t es 2 ó 3; v es un entero de 1 a 8; y derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque A es -C(O)- o -$N(R^7)$-$CH_2$-.

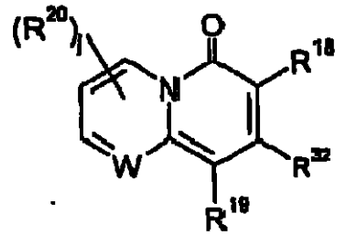
3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado además porque d es 2.

4.- El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado además porque v es 2.

5.- El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado además porque $R^{11}$ es un grupo heterocíclico de la siguiente fórmula:



o



en donde el heterocíclico está asociado en la posición 6 ó 7 y j, $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$ y $R^{32}$ son como se definieron en la reivindicación 1.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque $R^{19}$ es un alquilo de $C_{1-4}$ o un cicloalquilo de $C_{3-7}$.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, caracterizado además porque $R^{32}$ es H.

8.- El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 5-7, caracterizado además porque $R^{18}$ es $-C(O)OR^{29}$.

381

9.- El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado además porque $R^3$ es hidrógeno, $R^4$ es hidroxi, y $R^5$ es hidroxi.

10.- El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado además porque X es -$U(CH_2)_vB(CH_2)_vD$- o -$U(CH_2)_vB$-$R^{33}$-.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque U es -O- y B es -O-.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 como se describe en cualesquiera de los ejemplos 1 a 77, o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable.

13.- Un compuesto seleccionado a partir de: 4"-O-(3-{4-[3-(3-etoxicarbonil-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-prop-2-inil]-piperazin-1-il}-propionil)-azitromicina, 4"-O-(3-{4-[-(3-etoxicarbonil-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propil]-piperazin-1-il}-propionil)-azitromicina, 4"-O-(3-{4-[3-(3-etoxicarbonil-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-prop-2-inil]-piperazin-1-il}-propionil)-6-O-metil-eritromicina A, 4"-O-(3-{4-[3-(3-etoxicarbonil-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-prop-2-inil]-piperazin-1-il}-propionil)-11-O-metil-azitromicina, 4"-O-(3-{4-[3-(3-etoxicarbonil-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propil]-piperazin-1-il}-propionil)-11-O-metil-azitromicina, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-roxitromicina, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-6-O-metil-eritromicina A,

4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina, 4"-O-(3-{2-[2-(3-carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-11-O-metil-azitromicina, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina, 4"-O-(2-{3-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-iloxi)-etoxi]-propionilamino}-acetil)-azitromicina 11,12-carbonato cíclico, 4"-O-(2-{3-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-propionilamino}-acetil)-azitromicina 11,12-carbonato cíclico, 4"-O-(2-{3-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-ilamino)-etoxi]-propionilamino}-acetil)-azitromicina 11,12-carbonato cíclico, 4"-O-[2-(3-{2-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionilamino)-acetil]-azitromicina 11,12-carbonato cíclico, 4"-O-[2-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionilamino)-acetil]-azitromicina 11,12-carbonato cíclico, 4"-O-[2-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionilamino)-acetil]-azitromicina, 4"-O-{2-[3-({2-[3-(6-etoxicarbonil-7-oxo-2,3-dihidro-1H,7H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-9-il)-prop-2-inilamino]-etil}-propil-amino)-propionilamino]-acetil}-azitromicina, 4"O-{2-[3-({2-[3-(6-etoxicarbonil-7-oxo-2,3-dihidro-1H,7H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-9-il)-propilamino]-etil}-propil-amino)-propionilamino]-acetil}-azitromicina, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-9(E)-etoxiimino-eritromicina A, 4"-O-[3-(2-{2-[2-(3-

Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-etilamino)-propionil]-6-O-metil-eritromicina A, 4"-O-[3-(2-{2-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-ilamino)-etoxi]-etoxi}-etilamino)-propionil]-6-O-metil-eritromicina A, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etilamino}-propionil)-6-O-metil-eritromicina A, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-ilamino)-etoxi]-etilamino}-propionil)-6-O-metil-eritromicina A, 4"-O-(3-{2-[2-(10-Carboxi-9-oxo-3,4-dihidro-2H,9H-1-oxa-4a-aza-fenantren-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina, 11-O-Metil-4"-O-(3-(2-[3-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-prop-2-iniloxi]-etilamino}-propionil)-azitromicina, 11-O-Metil-4"-O-(3-{2-[3-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etilamino}-propionil)-azitromicina, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina A, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-6-O-metil-eritromicina A 11,12-carbamato cíclico, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-6-O-metil-eritromicina A, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-7-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina, 4"-O-(3-{2-[2-(3-carboxi-7-cloro-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-

propionil)-azitromicina, 4"-O-(3-{2-[2-(6-Carboxi-7-oxo-2,3-dihidro-1H,7H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-9-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina, 4"-O-(3-(2-[2-(6-Carboxi-7-oxo-2,3-dihidro-1H,7H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-9-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-6-O-metil-eritromicina A, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-6-O-propil-eritromicina A, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-iloxi)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina, 4"-O-(3-{2-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-prop-2-iniloxi]-etilamino}-propionil)-6-O-metil-eritromicina A, 4"-O-(3-(2-[3-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etilamino)-propionil)-6-O-metil-eritromicina A, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-iloxi)-etoxi]-etoxi}-propionil)-6-O-metil-eritromicina A, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-iloxi)-etoxi]-etoxi}-propionil)-9-etiloximino-6-O-metil-eritromicina A, 4"-O-[3-(2-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-etilamino)-propionil]-9-(1-isopropoxi-ciclohexil)oximino-eritromicina A, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-9-(1-isopropoxi-ciclohexil)oximino-eritromicina A, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-iloxi)-etoxi]-etoxi}-propionil)-9-(1-isopropoxi-ciclohexil)oximino-eritromicina A, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-9-oxima eritromicina A, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-iloxi)-etoxi]-etoxi}-propionil)-9-oxima eritromicina A, 4"-O-[3-

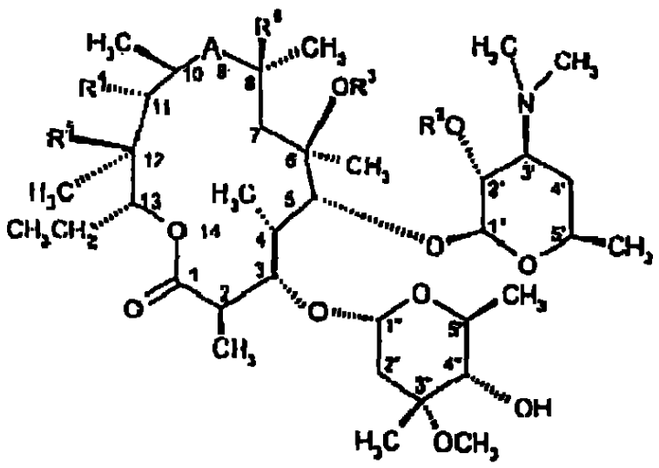
(2-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-etilamino)-propionil]-9-oxima eritromicina A, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-7-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)azitromicina, 4"-O-(3-{2-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina, 4"-O-(3-{2-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi}-propionil)-6-O-metil eritromicina A, 9-etiloximino-4"-O-(3-{2-[3-(3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi}-propionil)-eritromicina A, 4"-O-(3-{2-[3-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi}-propionil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A, 4"-O-(3-{2-[3-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi}-propionil)-roxitromicina, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-iloxi)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina, 4"-O-(3-{2-[3-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi}-propionil)-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-metilamino-eritromicina A 11,12-carbamato, 4"-O-(3-{2-[3-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina, 4"-O-(3-{2-[3-(3-Carboxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina, 4"-O-(3-{2-[3-(3-Carboxi-4-oxo-1-propil-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina, 4"-O-[3-(2-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-etilamino)-propionil]-azitromicina, 4"-O-[3-(2-{2-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-

386 ADA

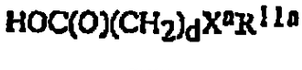
ilamino)-etoxi]-etoxi}-etilamino)-propionil]-azitromicina, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etilamino}-propionil)-azitromicina, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-7-ilamino)-etoxi]-etilamino}-propionil)-azitromicina, 4"-O-[3-(2-{2-[3-(3-Carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-prop-2-iniloxi]-etoxi)-etilamino)-propionil]-azitromicina, 4"-O-[3-(2-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-etilamino)-propionil]-6-O-metil eritromicina A, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A, 4"-O-[3-(2-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-etilamino)-propionil]-azitromicina, 4"-O-[3-(2-{[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etil]-metil-amino}-etoxi)-propionil]-azitromicina, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-iloxi)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-iloxi)-etoxi]-etoxi)-propionil)-azitromicina, 4"-O-(3-{2-[2-(3-Carboxi-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-etoxi}-propionil)-azitromicina, 4"-O-{[6-({2-[ácido (2-Aminoetil)(metil)amino]etil}tio)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico]propionil}-6-O-metileritromicina A, 4"-O-{[6-({2-[ácido (2-Aminoetil)(metil)amino]etil}tio)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico]propionil}-azitromicina, 4"-O-{[6-({2-[ácido (2-Aminoetil)oxi]etil}oxi)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico]propionil}-6-O-metileritromicina A, 4"-O-{[6-({2-[ácido (2-Aminoetil)oxi]etil}oxi)-1-etil-4-oxo-

1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico]propionil}-O-(9E)-metoximetiloximino eritromicina A, 4"-O-[[6-({2-[ácido (2-Aminoetil)oxi]etil}oxi)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico]propionil}-O-(9E)-hidroximino eritromicina A, 4"-O-{[ácido 1-etil-6-(3-{[2-Aminoetil]oxi}propil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico]propionil}-O-(9E)-hidroximino eritromicina A, 4"-O-{[1-etil-6-(3-{[ácido 2-(metilamino)etil]oxi}propil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico]propionil}-O-(9E)-hidroximino eritromicina A, y 4"-O-[[ácido 6-({2-[(2-aminoetil)oxi]etil}oxi)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico]propionil)-6-O-metileritromicina A, o un derivado de los mismos farmacéuticamente aceptable.

14.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende: a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

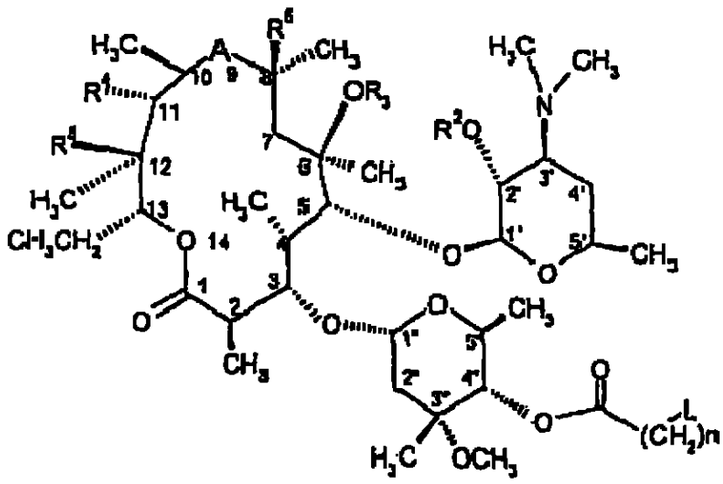


(II)



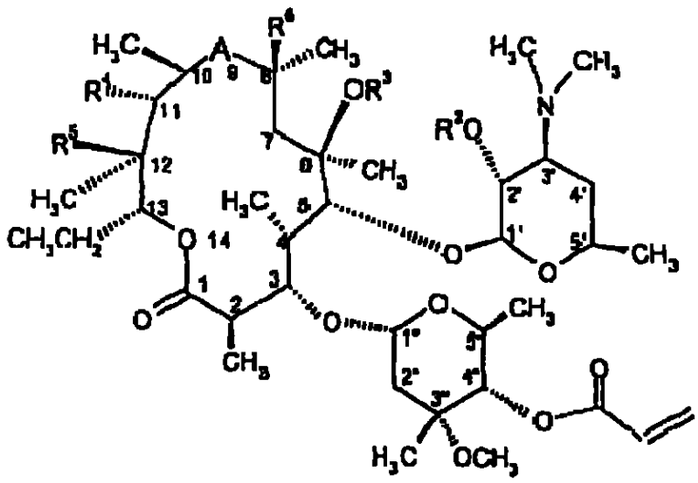
(III)

con un derivado activado adecuado del ácido (III), en donde $X^a$ y $R^{11a}$ son X y $R^{11}$ como se definió en la reivindicación 1 o grupos convertibles a X y $R^{11}$, para producir un compuesto de fórmula (I) en donde d es un entero de 1 a 5; b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



(V)

con un compuesto de fórmula $XaR^{11a}$ (IV), en donde $R^{11a}$ es $R^{11}$ como se definió en la reivindicación 1 o un grupo convertible a $R^{11}$ y Xa es $-U(CH_2)_vB-$ o un grupo convertible a $-U(CH_2)_vB-$ en el cual U es $-N(R^{30})-$, y L es un grupo residual adecuado, para producir un compuesto de fórmula (I) en donde U es $-N(R^{30})-$; o c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII), con un compuesto de fórmula $XaR^{11a}$ (IV)



(VII)

en donde $R^{11a}$ es $R^{11}$ como se definió en la reivindicación 1 o un grupo convertible a $R^{11}$ y Xa es $-U(CH_2)_vB-$ o un grupo convertible a $-U(CH_2)_vB-$ en el cual U es $-N(R^{30})-$, para producir un compuesto de fórmula (I) en donde d es 2 y U es $-N(R^{30})-$, y posteriormente, si se requiere, someter el compuesto resultante a una o más de las siguientes operaciones: i) remoción del grupo protector $R^2$, ii) conversión de $XaR^{11a}$ a $XR^{11}$, iii) conversión de $BaR^{11a}$ a $BR^{11}$, y iv) conversión del compuesto resultante de fórmula (I) hacia un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable.

15.- El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para uso en terapia.

16.- El uso de un compuesto de conformidad cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en la elaboración de un medicamento para uso en el tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas sistémica o tópicas en un cuerpo humano o animal.

17.- El uso de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en el tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas sistémica o tópicas en un cuerpo humano o animal.

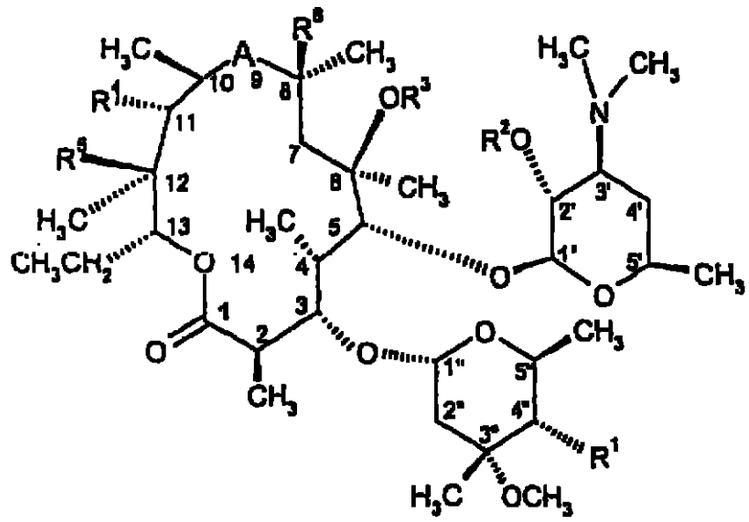
18.- Un método para el tratamiento del cuerpo de humano o cuerpo de animal no humano para combatir la infección microbiana que comprende la administración a un cuerpo que necesita de dicho tratamiento de una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

19.- Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en asociación con un excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

391

## RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a macrólidos de 14 o 15 miembros sustituidos en la posición 4" de fórmula (I)



(I)

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, a procedimientos para su preparación y su uso en terapia o a la profilaxis de infecciones microbianas sistémicas o tópicas en un cuerpo humano o animal.

MA

P06/1886F

PLD 544 WO 392





**VIA FACSIMILE (41-22) 910 06 10 (2 Pages)**
*Confirmation via Federal Express*

The International Bureau of WIPO
PCT Receiving Office Section
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20 Switzerland

GlaxoSmithKline
Istrazivacki centar Zagreb d.o.o.
za istrazivanje i razvoj

Prilaz baruna Filipovića 29
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: +385 (0)1 605-10-00
Fax: +385 (0)1 605-10-01

**Re: Change of Applicant Name for 17 PCT International Applications**

**REQUEST FOR THE RECORDING OF CHANGES UNDER RULE 92.bis**

Dear Sir/Madam:

Please make the following change to the Applicant's name for the applications identified on the attached Schedule A:

Pliva-Istrazivacki Institut d.o.o.

Is now

GlaxoSmithKline Istrazivacki centar Zagreb d.o.o.

This is a change of name only. All other applicant details remain the same.

Applicants respectfully request the issuance of a PCT Form IB/306 recording the above change for each of the 17 applications identified on the attached Schedule A.

Respectfully submitted,

GlaxoSmithKline istrazivacki centar Zagreb d.o.o.

By: _____ Date: 03.07.2006
Name: Nives Povrzenic
Title: Director of Legal Affairs and Intellectual Property

Enclosure

Upisan u sudski registar Trgovačkog suda u Zagrebu
pod MBS [illegible]
Predsjednik uprave: [illegible], Avenija [illegible]
Poreski broj: 1727456
Uprava: [illegible]

Enclosure

393

SCHEDULE A

| OUR DOCKET | ATTORNEY DOCKET | SERIAL NO. | PUBLICATION NO. | TITLE |
|---|---|---|---|---|
| PLP535 | 2201175-WO0 | PCT/IB2005/002406 | WO 2006/018698 A2 | USE OF CELL-SPECIFIC CONJUGATES FOR TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT |
| PLP551 | 2201177-WO0 | PCT/IB2005/000971 | WO 2005/100302 A1 | SOLID STATE FORMS OF (-)-(1R,2S)-2-AMINO-4-METHYLENE-CYCLOPENTANECARBOXYLIC ACID |
| PLP545 | 2201253-WO0 | PCT/IB2005/001203 | WO2005108413 | MATE LINKED MACROLIDES USEFUL FOR THE TREATMENT OF MICROBIAL INFECTIONS |
| PLP544 | 2201252-WO0 | PCT/IB2005/001186 | WO 2005/108412 A1 | ESTER LINKED MACROLIDES USEFUL FOR THE TREATMENT OF MICROBIAL INFECTIONS |
| PLP546 | 2201255-WO0 | PCT/IB2006/001213 | | 4" AMINO LINKED MACROLIDES USEFUL FOR THE TREATMENT OF MICROBIAL INFECTIONS |
| PLP567 | 2201997-WO0 | PCT/IB2005/003213 | WO 2006/046123 A2 | CONJUGATES WITH ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY |
| PLP588 | 2202342-WO0 | PCT/IB2006/001238 | | MACROLIDES WITH ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY |
| PLP589 | 2202343-WO0 | PCT/IB2006/001097 | | DECLADINOSYL MACROLIDES WITH ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY |
| PLP592 | 2202346-WO0 | PCT/IB2006/001079 | | ANTI-INFLAMMATORY MACROLIDE CONJUGATES |
| PLP597 | 2202401-WO0 | PCT/IB2006/001189 | | 9A-CARBAMOYL AND THIOCARBAMOYL AZALIDES WITH ANTIMALARIAL ACTIVITY |
| PLP596 | 2202405-WO0 | PCT/IB2006/001422 | | ANTI INFLAMMATORY CONJUGATES OF MACROLIDES AND COUMARINS |
| PLP604 | 2202411-WO0 | PCT/IB2006/001227 | | NOVEL ANTIMALARIAL 9A-CARBAMOYL-AMINOALKYL AND 9A-THIOCARBAMOYL-AMINOALKYL AZALIDES |
| PLP607 | 2202444-WO0 | PCT/IB2006/001259 | | BIS-(COUMARIN) COMPOUNDS WITH ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY |
| PLP606 | 2202455-WO0 | PCT/IB2006/001480 | | MONOAMINE REUPTAKE INHIBITORS FOR TREATMENT OF CNS DISEASES AND DISORDERS |
| PLP615 | 2201175-WO1 | PCT/IB2006/001488 | | USE OF CELL-SPECIFIC CONJUGATES FOR TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES OF GASTROINTESTINAL TRACT |
| PLP595 | 2202398-WO0 | PCT/IB2006/001088 | | 9A-CARBAMOYL AND THIOCARBAMOYL AZALIDES WITH ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY |
| PLP598 | 2202406-WO0 | PCT/IB2006/001140 | | 9A-CARBAMOYL-γ-AMINOPROPYL- AND 9A-THIOCARBAMOYL-γ-AMINOPROPYL-AZALIDES WITH ANTIMALARIAL ACTIVITY |

394

Docket No. 03818/2201252-WO0

VIA FACSIMILE (41-22) 740.14.35
International Bureau of WIPO
34 Chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Re: International Application No. PCT/IB2005/001186
Title: ESTER LINKED MACROLIDES USEFUL FOR THE TREATEMNT OF MICROBIAL INFECTIONS
International Filing Date: May 2, 2005
Applicant: PLIVA-ISTRAZIVACKI INSTITUT D.O.O.

**RESPONSE TO INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND WRITTEN OPINION UNDER PCT RULE 43 BIS 1, ARTICLE 34**

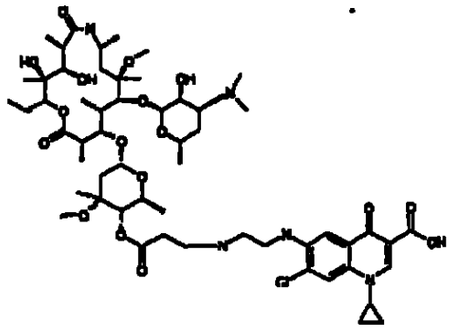
Dear Sirs,

Thank you for your communication pursuant to PCT Rule *43bis*.1 a response to which follows below.

We appreciate the Examiner's acknowledgement that the present claims on file for the case are novel.

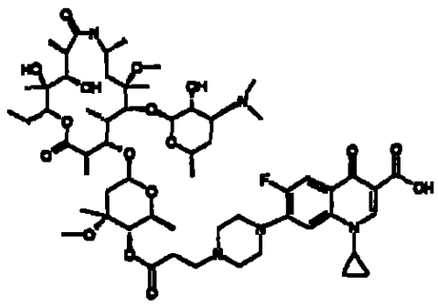
In the Communication the Examiner raises the objection that the claims of the case lack an inventive step over the teaching of D1 (WO03/042228).

D1 teaches certain macrolone compounds, which are azalide derivatives of erythromycin A, and which have antibacterial activity. In the compounds of D1 the quinolinyl substituent (which corresponds to $R^{11}$ in the present case) is directly bonded to a heteroatom in the linker group. This is true whether the linker is a straight chain or a heterocycle. Some examples of the linkage in this prior art document are given below:



(D1, example 3), and

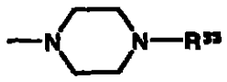
395



(D1, example 6).

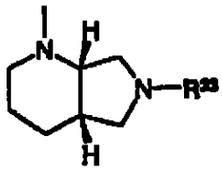
In contrast in the present invention where the linker X is:

$-U(CH_2)_vB-R^{33}-$, or
a group selected from:



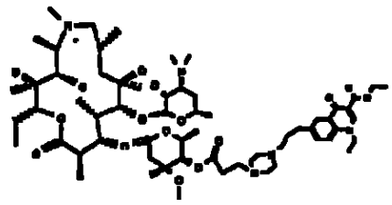


and



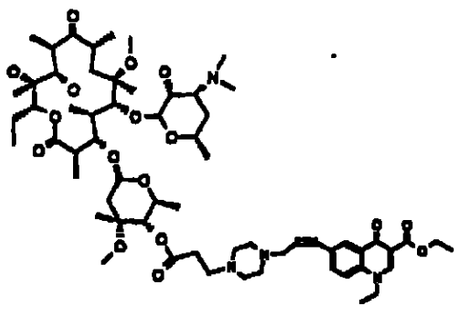
wherein $R^{33}$ represents $C_{1-8}$ alkyl $C_{2-6}$ alkenyl or $C_{2-6}$ alkynyl
the compounds of the invention are characterized in that the quinolinyl moiety ($R^{11}$) is directly linked to a carbon atom, which provides a longer spacer between the heteroatom in the linker and the quinolinyl heterocycle.

Examples of compounds of the invention of this type are illustrated below:

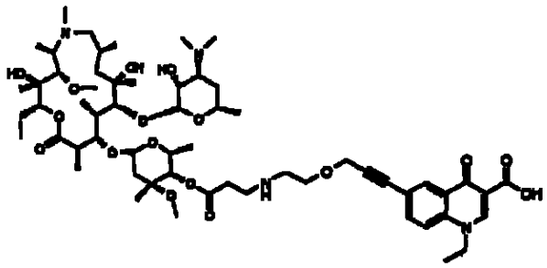


(present application example 2),

396 A27



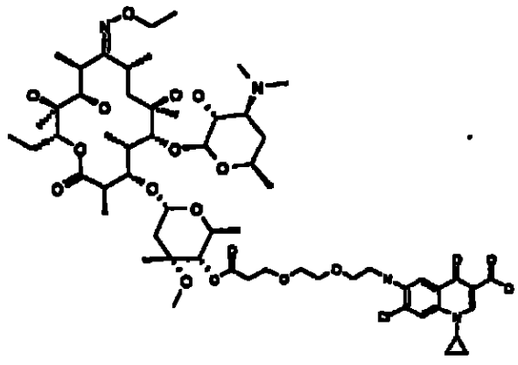
(present application example 3), and



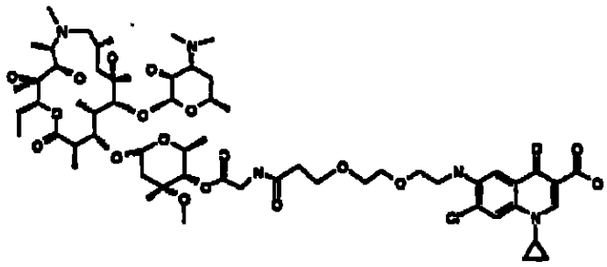
(present application example 23).

In compounds of the invention wherein X represents:
-U($CH_2$)vB($CH_2$)vD-, or
-U($CH_2$)vB($CH_2$)vD($CH_2$)vE-
the linker is characterized in that it contains at least one additional heteroatom in comparison to the compounds in WO03/042228 (D1).

Examples of compounds of this type are shown below:



(present application example 19), and



(present application example 16).

Consequently the linkers in the compounds of the presently claimed invention have substantial structural differences from and are also considerably longer than the more 'direct' linkers in D1.

The length of a substituent's linker can be crucial to biological activity. A long linker may result in the quinolinyl substituent being "too large" for the "binding pocket/active site" in the protein it interacts with. The result of this may be that the biological activity is significantly reduced or lost as the efficiency of the compound binding is reduced. Alternatively a long linker may result in tighter binding and better activity.

Furthermore, the electronic properties of the linker and/or spatial orientation of the quinolinyl substituent are likely to be altered in the present compounds due to the presence of one or more additional heteroatoms and/or double/triple bonds.

In short the skilled person (before the earliest priority date of the invention) was not in a position to predict the level of activity that the compounds of the invention would display based on a reading of D1. Nor is there a suggestion in D1 that compounds having longer linker and/or additional heteroatom or double/triple bond of the present invention would have the same or a different level of activity as compounds disclosed in D1.

We respectfully submit that the skilled person, before the earliest priority date of the invention, would not have been motivated to prepare the specific compounds of the presently claimed invention after consideration of D1. Thus the presently claimed invention is not obvious after the consideration of the same.

J. Turkalj

March 2, 2006.

PATENT COOPERATION TREATY

# PCT

Art 398

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

| Applicant's or agent's file reference | FOR FURTHER ACTION | see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below. |
|---|---|---|
| 2201252-WO0 | | |
| International application No. | International filing date *(day/month/year)* | (Earliest) Priority Date *(day/month/year)* |
| PCT/IB2005/001186 | 02/05/2005 | 06/05/2004 |
| Applicant | | |
| PLIVA-ISTRAZIVACKI INSTITUT D.O.O. | | |

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report
   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
      [ ] The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).
   b. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.
2. [ ] Certain claims were found unsearchable (See Box II).
3. [ ] Unity of invention is lacking (see Box III).
4. With regard to the title,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant.
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:
5. With regard to the abstract,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant.
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.
6. With regard to the drawings,
   a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant.
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2005/001186

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07H17/08 A61K31/7048

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07H A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | WO 03/042228 A (GLAXO GROUP LIMITED; PLIVA D.D; ALIHODZIC, SULEJMAN; ANDREOTTI, DANIEL) 22 May 2003 (2003-05-22) the whole document | 1-19 |
| P,X | WO 2004/101585 A (GLAXO GROUP LIMITED; PLIVA - ISTRAZIVACKI INSTITUT D.O.O; ALIHODZIC, S) 25 November 2004 (2004-11-25) the whole document | 1-19 |
| P,X | WO 2004/101587 A (GLAXO GROUP LIMITED; PLIVA - ISTRAZIVACKI INSTITUT D.O.O; ALIHODZIC, S) 25 November 2004 (2004-11-25) the whole document | 1-19 |

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 21 September 2005 | 28/09/2005 |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer<br>Klein, D |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

International Application No
PCT/IB2005/001186

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| P,X | WO 2004/101589 A (GLAXO GROUP LIMITED; BERGE, JOHN, MICHAEL; FORREST, ANDREW, KEITH; JAR) 25 November 2004 (2004-11-25) the whole document | 1-19 |
| P,X | WO 2004/039822 A (GLAXO GROUP LIMITED; BERGE, JOHN, MICHAEL; FRYDRYCH, CATHERINE, SIMONE) 13 May 2004 (2004-05-13) the whole document | 1-19 |

2

# PATENT COOPERATION TREATY

P-544/NO

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

# PCT

## WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

| | |
|---|---|
| Applicant's or agent's file reference<br>see form PCT/ISA/220 | Date of mailing<br>*(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet)<br>**FOR FURTHER ACTION**<br>See paragraph 2 below |

| International application No. | International filing date *(day/month/year)* | Priority date *(day/month/year)* |
|---|---|---|
| PCT/IB2005/001186 | 02.05.2005 | 06.05.2004 |

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07H17/08, A61K31/7048

Applicant
PLIVA-ISTRAZIVACKI INSTITUT D.O.O.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

| Name and mailing address of the ISA: | Authorized Officer |
|---|---|
| European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4465 | Klein, D<br>Telephone No. +49 89 2399-7898 |

Form (PCT/ISA/237) (Cover Sheet) (January 2004)

402 500

**WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2005/001186

**Box No. I Basis of the opinion**

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ in written format

      ☐ in computer readable form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in computer readable form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

**Box No. II Priority**

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2005/001186

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

| | | | |
|---|---|---|---|
| Novelty (N) | Yes: | Claims | 1-19 |
| | No: | Claims | — |
| Inventive step (IS) | Yes: | Claims | — |
| | No: | Claims | 1-19 |
| Industrial applicability (IA) | Yes: | Claims | 1-17,19 |
| | No: | Claims | 18 |

2. Citations and explanations

see separate sheet

Reference is made to the following documents:

D1: WO 03/042228 A (GLAXO GROUP LIMITED; PLIVA D.D; ALIHODZIC, SULEJMAN; ANDREOTTI, DANIEL) 22 May 2003 (2003-05-22)
D2: WO 2004/101585 A (GLAXO GROUP LIMITED; PLIVA - ISTRAZIVACKI INSTITUT D.O.O; ALIHODZIC, S) 25 November 2004 (2004-11-25)
D3: WO 2004/101587 A (GLAXO GROUP LIMITED; PLIVA - ISTRAZIVACKI INSTITUT D.O.O; ALIHODZIC, S) 25 November 2004 (2004-11-25)
D4: WO 2004/101589 A (GLAXO GROUP LIMITED; BERGE, JOHN, MICHAEL; FORREST, ANDREW, KEITH; JAR) 25 November 2004 (2004-11-25)
D5: WO 2004/039822 A (GLAXO GROUP LIMITED; BERGE, JOHN, MICHAEL; FRYDRYCH, CATHERINE, SIMONE) 13 May 2004 (2004-05-13)

**Re Item II**
**Priority**

D2-D5 which are an intermediate document, are not prior art according to the Chap II PCT proceedings. Further, their content will not affect the novelty of the regional European proceeding to come because the compounds of the present application differs from the compounds of D2-D5. In the nature of the "X" group.
Nevertheless, the extensive examination of that document, on the question whether it constitutes prior art or not, will depend essentially on the analysis of the claimed priority rights of the present application and will only be performed in the regional European proceedings to come.

**Re Item V**
**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

a) The subject-matter of the present application do not seem to be disclosed in the available prior art.

b) The compounds of the present application differ from the closest prior art D1 in that the linker "X" comprises an additional $C_1$-$C_8$ (saturated or not) moiety.

Since it is common practice of organic chemists who are concerned with the preparation of new drugs to take some compound known to possess some interesting pharmacological properties as a model to study the effect of making changes in its structure, the man skilled in the art would, in the present case, modify the linker group known from D1 (add for example 1 carbon atom) in order to solve the problem posed, and would therefore arrive, without the presence of inventive skill to the subject-matter of claims 1-19.

Thus claims 1-19 are not considered to fulfill the requirements of inventiveness (Art. 33(3) PCT).

c) For the assessment of the present claim 18 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

106 pt

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-113061- -00000-0000
Fec: 2006-11-07 17:21:33 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYM
Cue: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 606
SUPERINTENDENCIA

# REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
## PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◇ Descripción de la Invención [X]
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◇ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Edgar Navarro

Firma Responsable

Fecha 07-11-06

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

406
407

# OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-113061- -00000-0000
Fec: 2006-11-07 17:21:35 Dep: 2050 NUECREACIONES
Tot. 11 PATENTE!!
Efe: 370 FASERACIONALII
Act 411 PRESENTACION
Folios: 505

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLI[illegible] PATENTE**
**PCT**
**ENTRADA EN FASE NACIONAL** 06-12-06

**(1) SOLICITUD DE:**

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

**(2) SOLICITANTE (71)**

Nombre: GLAXOSMITHKLINE ISTRAZIVACKI CENTAR ZAGREB D.O.O.
Dirección: Prilaz baruna Filipovica 29, 10000 Zagreb, Croacia
Nacionalidad o Domicilio: CROACIA
Lugar de Constitución: CROACIA
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número _____

**(3) REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

**(4) INVENTOR (ES) (72)**

Nombre: VER LISTA ADJUNTA
Dirección: VER LISTA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER LISTA ADJUNTA

**(5) PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/001186 Fecha May 2, 2005
Publicación Internacional No. WO 2005/108412 Fecha Noviembre 17, 2005

**(6) Título (54)** MACROLIDOS ASOCIADOS A ESTER UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES MICROBIANAS.

**(7) Clasificación Internacional (51)** C07H 17/08, A61K 31/7048.

**(8) Prioridad** SI [X] N [ ]

| (33) País de Origen | (32) Fecha | (31) Número de Solicitud |
|---|---|---|
| US | Mayo 6, 2004 | 60/569.402 |
| US | Junio 18, 2004 | 60/581.118 |
| | | |
| | | |

**(9) Comprobante de pago No.** 06 -84.313 **Fecha** Octubre 31. 2006

408

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2005/001186

Sulejman ALIHODZIC
Brazilska 10,
10090 Zagreb, Croacia
Nacionalidad: Croata

Stjepan MUTAK
Jagnedje 1, 1000 Zagreb,
Croacia
Nacionalidad: Croata

Drazen PAVLOVIC
Siget 18C, 10000 Zagreb,
Croacia
Nacionalidad: Croata

Ivana PALEJ
Bernarda Bernardija 8,
10000 Zagreb,
Croacia
Nacionalidad: Croata

Vlado STIMAC
Slavka Kolara 33,
10410 Velika Gorica,
Croacia
Nacionalidad: Croata

Samra KAPIC
Skriceva 35, 10000 Zagreb,
Croacia
Nacionalidad: Croata

Adrijana ZUPAN (ahora Adrijana VINTER)
Josipa Kosica 20,
10290 Zapresic,
Croacia
Nacionalidad: Croata

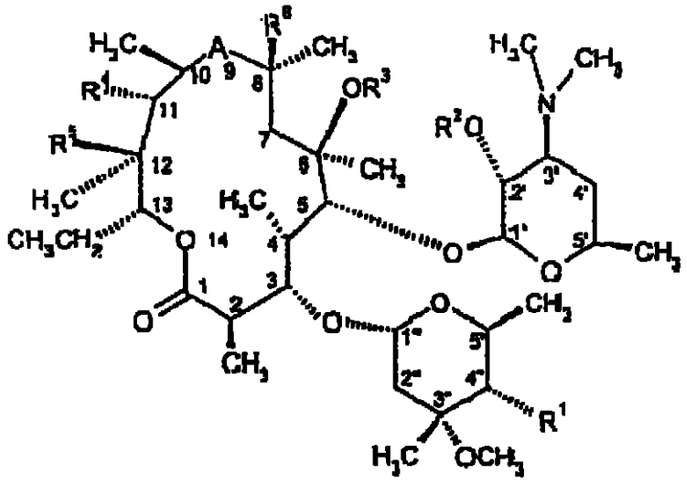
Maja MATANOVIC (ahora Maja MATANOVIC SKUGOR)
Svetog Mateja 56,
10000 Zagreb,
Croacia
Nacionalidad: Croata

409

## NOVEDAD DE LA INVENCION

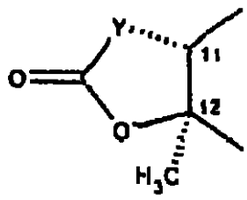
## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I)

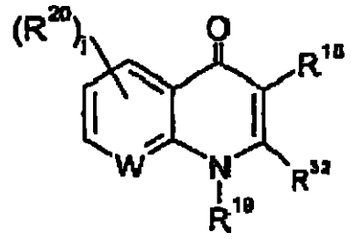


(I)

en donde A es un radical bivalente seleccionado a partir de -C(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -N($R^7$)-$CH_2$-, -$CH_2$-N($R^7$)-, -CH($NR^8R^9$)- y -C(=$NR^{10}$)-; $R^1$ es -OC(O)($CH_2$)dX$R^{11}$; $R^2$ es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; $R^3$ es hidrógeno, alquilo de $C_{1-4}$, o alquenilo de $C_{3-6}$ opcionalmente sustituido por heteroarilo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros; $R^4$ es hidroxi, alqueniloxi de $C_{2-6}$ opcionalmente sustituido por heteroarilo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros, o alcoxi de $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido por alcoxi de $C_{1-6}$ o -O($CH_2$)$_e$N$R^7R^{12}$, $R^5$ es hidroxi, o $R^4$ y $R^5$ tomados junto con los átomos que intervienen forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:



en donde Y es un radical bivalente seleccionado a partir de $-CH_2-$, -CH(CN)-, -O-, $-N(R^{13})-$ y $-CH(SR^{13})-$; $R^6$ es hidrógeno o flúor; $R^7$ es hidrógeno o alquilo de $C_{1-6}$; $R^8$ y $R^9$ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de $C_{1-6}$, $-C(=NR^{10})NR^{14}R^{15}$ o $-C(O)R^{14}$, o $R^8$ y $R^9$ juntos forman $=CH(CR^{14}R^{15})_f$arilo, $=CH(CR^{14}R^{15})_f$heterociclilo, $=CR^{14}R^{15}$ o $=C(R^{14})C(O)OR^{14}$, en donde los grupos alquilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituido por hasta tres grupos independientemente seleccionados a partir de $R^{16}$; $R^{10}$ es $-OR^{17}$, alquilo de $C_{1-6}$, $-(CH_2)_g$arilo, $-(CH_2)_g$heterociclilo o $-(CH_2)_hO(CH_2)_iOR^7$, en donde cada grupo $R^{10}$ está opcionalmente sustituido por hasta tres grupos independientemente seleccionados a partir de $R^{16}$; $R^{11}$ es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



o

504
411

# REPUBLICA DE COLOMBIA
# SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN

| | | |
|---|---|---|
| REFERENCIA | Radicación No. | 06 113061 |
| | Solicitud internacional | PCT/IB2005/001186 |
| | Fecha inicio fase nacional | 05/12/2006 |
| | Trámite | 11 |
| | Evento | 379 |
| | Actuación | 430 |
| | Oficio No. | 14650 |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

3. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 DIC. 2006
aalvarado