

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

Organización CSA Ltda

DELEGACIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-46808

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TÍTULO: MACROLONAS - QUINOLONAS AMINO SUSTITUIDAS

ASOCIANTE: GLAXO GROUP LIMITED, Y GLAXOSMITHKLINE

RAZIVACKI CENTAR ZAGREB D.O.O

DIRECCIÓN: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford,
Middlesex UB6 0NN. Inglaterra, y Prilaz baruna Filipovica 29, 10000 Zagreb,
Croacia.

PODERADO: JULIAN RAISBECK

BOGOTÁ 10 Mayo de 2003

38/

P-2007/000080

12

55

Sin Rf 45
12-04-2011

11/22/2011
ZP 18050
1/1/11

11/1/11 5050

DII
Mile
ro



No. 07-046808-00000-0000

Fecha: 2007-05-10 17:17:41 Dep. 2020 NULCREACIONLS
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 360

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED y
GLAXOSMITHKLINE ISTRAZIVACKI CENTAR ZAGREB D.O.O
Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue,
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB; y Prilaz baruna
Filipovica 29, 10000 Zagreb, Croacia.
Nacionalidad o Domicilio: GRAN BRETAÑA y CROACIA
Lugar de Constitución: GRAN BRETAÑA y 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. ☒ 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/EP2005/012038 Fecha Noviembre 9, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/050942 Fecha Mayo 18, 2005

6

Título (54) MACROLONAS - QUINOLONAS AMINO SUSTITUIDAS

7

Clasificación Internacional (51) C07H 17/08; A61K 31/7048; A61P 31/04.

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
GB

(32) Fecha
Noviembre 11, 2004

(31) Número de Solicitud
0424959.5

9

Comprobante de pago No. 07- 35,785

Fecha Mayo 8, 2007

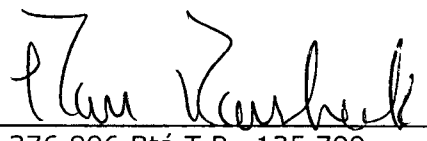
10

ANEXOS

- ☒ 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.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ 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.
- ☒ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ 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/EP2005/012038

1. DESMOND JOHN BEST

New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow
Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

2. JOHN STEPHEN ELDER

New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow
Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

3. ANDREA FAJDETIC

Prilaz baruna Filipovica 29,
10000 Zagreb
Croacia
Nacionalidad: Croata

4. ANDREW KEITH FORREST

New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow
Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

5. ROBERT JOHN SHEPPARD

New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow
Essex
CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-046808-00000-0000

Fecha 2007-05-10 17:17:41 Dep. 2020 NULCREACIONES
Tra 11 PATENTEYI Eve 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios 380

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 35,785
FECHA : MAYO 8 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52331050	08/05/2007	8,595,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

GLAXO GROUP LIMITED

PODER DE REPRESENTACION

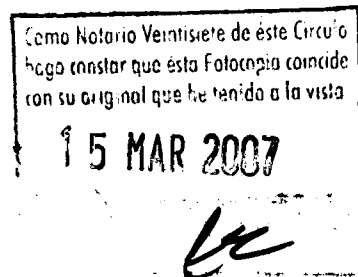
Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público



CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlen Neira C

Marlen Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Ofi.
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 O

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

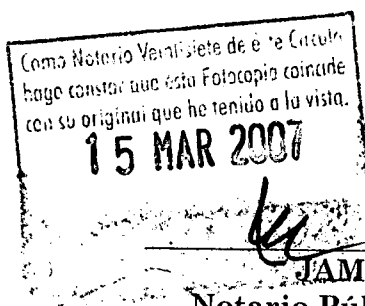
CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debidamente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy trece de agosto del año dos mil tres.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE

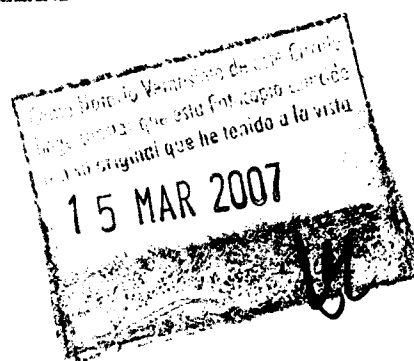
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **James Kerr Milligan**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de



5. at London/à Londres
6. the/le **14 August 2003**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G229474**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **J. Garbrah**



[Handwritten signature]

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma: _____

Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City, Country/Ciudad, País: Brentford, Middlesex, England

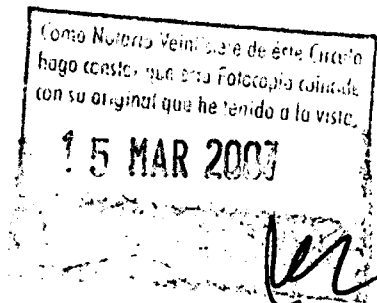
Poder

El suscrito,

Glaxo Group Limited

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.



TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

El documento de poder de Glaxosmithkline Istrazivacki Centar Zagreb D.O.O. a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro. y la Certificación Notarial de James Kerr Milligan, Notario Público de Londres, Inglaterra, adjuntos a la presente traducción, llevan la siguiente apostilla en inglés:

APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 octobre 1961) REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE	
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte	
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	James Kerr Milligan
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Dicho Notario Público
<u>Certificado</u>	
5. En:	Londres
6. El:	Día 23 de Noviembre de 2006
7. Por:	Secretario de Estado Principal de su Majestad para las Relaciones Exteriores y la Commonwealth.
8. Bajo el No.	H209054
9. Sello / estampilla:	Oficina del Exterior y de la Commonwealth – Londres
10. Firma:	(Firmado) Jack Milligan Por el Secretario de Estado
Si este documento va a ser usado en un país que no haga parte de la convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una Apostilla o certificado de legalización sólo confirma que la firma, sello o estampilla que lleva el documento es genuina. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth apruebe el contenido.	

[Handwritten signature]

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

[Handwritten signature]

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Glaxosmithkline-Poder"

Fecha: 03 de Enero de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 9220.




Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Yo, el infrascrito, **James Kerr MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

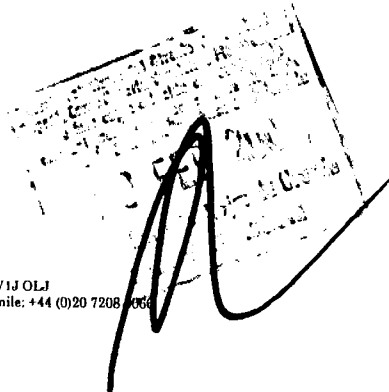
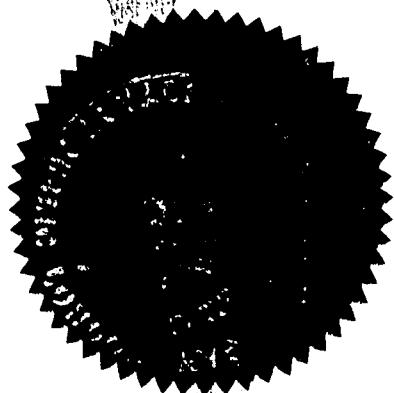
QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por haberla puesto el Señor Don **Peter John GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad denominada "**GLAXOSMITHKLINE ISTRAZIVACKI CENTAR ZAGREB D.O.O.**", sociedad constituida, organizada y existente de acuerdo con la ley croata, con domicilio social en Prilaz baruna Filipovica 29, Zagreb, HR-10000, Croacia;

Y QUE el citado Señor Don **Peter John GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 14 de julio de 2006, copia que he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintidós de noviembre del año dos mil seis.



James Kerr MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **James Kerr Milligan**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

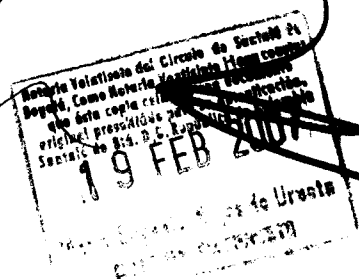
5. at London/à Londres
6. Certified/Attesté
the/le 23 November 2006
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H209054**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **Jack Milligan**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat



If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

PLP 544 11

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas
Alexander Agudelo
Camilo A. Rodríguez

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo
Jacqueline Chaparro
Cruz E. de Moncaleano

Power of Attorney

The undersigned,

GLAXOSMITHKLINE ISTRAZIVACKI CENTAR ZAGREB D.O.O.

domiciled in

El suscrito,

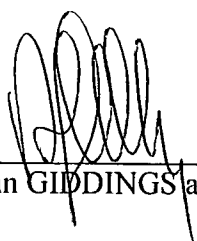
domiciliado en

Prilaz baruna Filipovica 29 10000 Zagreb, Croatia

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

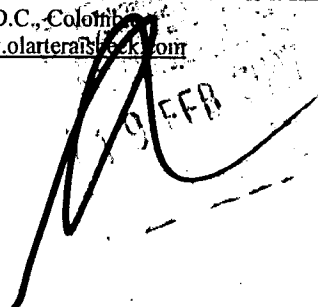


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: This

day of

two thousand and six



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 May 2006 (18.05.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/050942 A1

(51) International Patent Classification:
C07H 17/08 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)

(74) Agent: HAMBLETON, Bernadette; GlaxoSmithKline,
Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West
Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/012038

(22) International Filing Date:
9 November 2005 (09.11.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0424959.5 11 November 2004 (11.11.2004) GB

(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, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, 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, LV, 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).

(71) Applicants (for all designated States except US): GLAXO
GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).
PLIVA-ISTRAZIVACKI INSTITUT D.O.O. [HR/HR];
Prilaz baruna Filipovica 29, 10000 Zagreb (HR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BEST, Desmond,
John [GB/GB]; c/o GlaxoSmithKline, New Frontiers
Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19
5AW (GB). ELDER, John, Stephen [GB/GB]; Glaxo-
SmithKline, New Frontiers Science Park South, Third
Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). FAJDETIC,
Andrea [HR/HR]; Pliva-Istrazivacki Institut d.o.o., Prilaz
baruna Filipovica 29, 10000 Zagreb (HR). FORREST,
Andrew, Keith [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Fron-
tiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex
CM19 5AW (GB). SHEPPARD, Robert, John [GB/GB];
GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB).

Declarations under Rule 4.17:

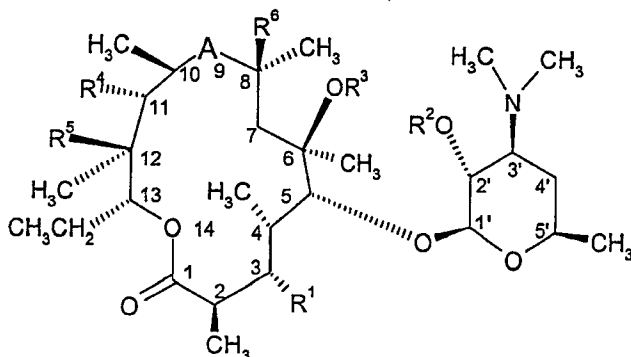
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report

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: MACROLONES - AMINO SUBSTITUTED QUINOLONES



(57) Abstract: Compounds of formula (I) or pharmaceutically acceptable derivatives thereof having antimicrobial activity are disclosed, as are processes for their preparation, compositions containing them and their use in medicine.

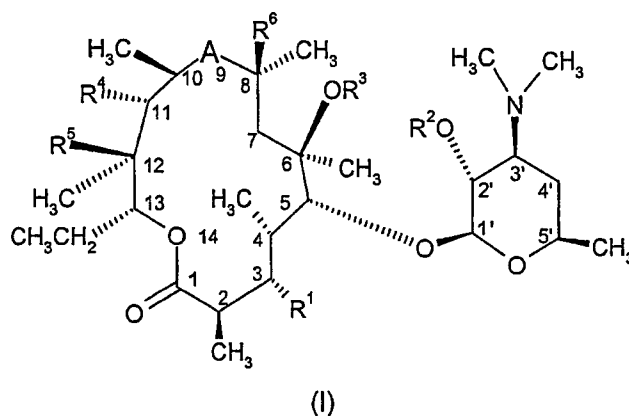
Macrolones – Amino substituted quinolones

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 3 position, processes for their preparation, compositions containing them and to their use in medicine.

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, WO 03/042228 and WO 04/039822 describe derivatives modified at the 4" position of the macrolide ring having antibacterial activity.

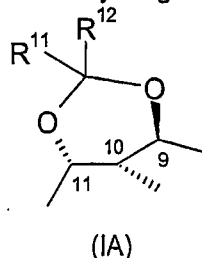
According to the present invention, we have now found novel 14- and 15-membered macrolides substituted at the 3 position which also have antimicrobial activity.

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

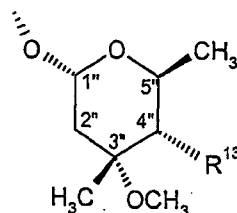


wherein

A is a bivalent radical $-C(O)-$, $-N(R^7)-CH_2-$, $-CH(NR^8R^9)-$ or $-C(=NR^{10})-$, or A and R^4 taken together with the intervening atoms form a cyclic group having the following formula:

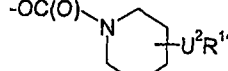
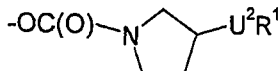
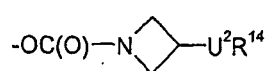


and R^1 is a group having the following formula:



(IB)

wherein R^{13} is $-\text{OC(O)}(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$, $-\text{OC(O)}\text{N}(\text{R}^{15})(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$,

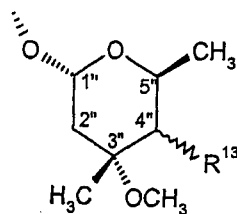


or

5

or

A is the bivalent radical $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}_2-$ and R^1 is a group having the following formula:



(IC)

10

wherein R^{13} is $-\text{NHC(O)}(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$;

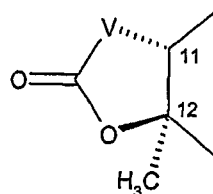
R^2 is hydrogen or a hydroxyl protecting group;

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

15 R^4 is hydroxy, C_{3-6} alkenyloxy optionally substituted by 9- or 10-membered fused bicyclic heteroaryl, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted by C_{1-6} alkoxy or $-\text{O}(\text{CH}_2)_6\text{NR}^7\text{R}^{16}$, or R^4 and A taken together with the intervening atoms form a cyclic group of formula (IA),

R^5 is hydroxy, or

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



(ID)

wherein V is a bivalent radical $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CN})-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^{17})-$ or $-\text{CH}(\text{SR}^{17})-$, with the proviso that when R^1 is a group of formula (IC), V is $-\text{O}-$;

25 R^6 is hydrogen or fluorine;

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

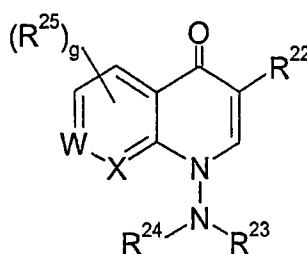
R^8 and R^9 are each independently hydrogen, C_{1-6} alkyl or $-\text{C(O)}\text{R}^{18}$, or

R^8 and R^9 together form $=CH(CR^{18}R^{19})_i$ aryl, $=CH(CR^{18}R^{19})_i$ heterocyclyl, $=CR^{18}R^{19}$ or $=C(R^{18})C(O)OR^{18}$, wherein the alkyl, aryl and heterocyclyl groups are optionally substituted by up to three groups independently selected from R^{20} ;

R^{10} is $-OR^{21}$;

- 5 R^{11} and R^{12} are each independently hydrogen, C_{1-6} alkyl, heteroaryl, or aryl optionally substituted by one or two groups independently selected from hydroxyl and C_{1-6} alkoxy;

R^{14} is a heterocyclic group having the following formula:



10

(IE)

R^{15} , R^{16} , R^{18} and R^{19} are each independently hydrogen or C_{1-6} alkyl;

R^{17} is hydrogen or C_{1-4} alkyl optionally substituted by a group selected from optionally substituted phenyl, optionally substituted 5- or 6-membered heteroaryl and optionally substituted 9- or 10-membered fused bicyclic heteroaryl;

15

R^{20} is halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, azido, $-C(O)R^{28}$, $-C(O)OR^{26}$, $-OC(O)R^{26}$, $-OC(O)OR^{26}$, $-NR^{27}C(O)R^{28}$, $-C(O)NR^{27}R^{28}$, $-NR^{27}R^{28}$, hydroxy, C_{1-6} alkyl, $-S(O)_hC_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkoxy, $-(CH_2)_i$ aryl or $-(CH_2)_i$ heteroaryl, wherein the alkoxy group is optionally substituted by up to three groups independently selected from $-NR^{18}R^{19}$, halogen and $-OR^{18}$, and the aryl and heteroaryl groups are optionally substituted by up to five groups independently selected from halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, azido, $-C(O)R^{29}$, $-C(O)OR^{29}$, $-OC(O)R^{29}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}R^{31}$, hydroxy, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkoxy;

20

R^{21} 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 groups independently selected from optionally substituted 5- or 6-membered heterocyclic group, optionally substituted 5- or 6-membered heteroaryl, $-OR^{32}$, $-S(O)_hR^{32}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-CONR^{32}R^{33}$, halogen and cyano;

25

R^{22} is hydrogen, $-C(O)OR^{34}$, $-C(O)NHR^{34}$, $-C(O)CH_2NO_2$ or $-C(O)CH_2SO_2R^7$;

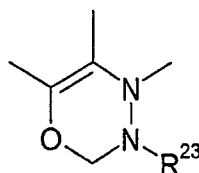
30

R^{23} and R^{24} are each independently hydrogen, C_{1-4} alkyl or C_{3-7} cycloalkyl, wherein the alkyl and cycloalkyl groups are optionally substituted by up to three groups independently selected from hydroxy, cyano, C_{1-4} alkoxy, $-CONR^{35}R^{36}$ and $-NR^{35}R^{36}$;

R^{23} and R^{24} , together with the nitrogen atom to which they are bound, form a 5- or 6-membered heterocyclic ring optionally containing one additional heteroatom selected from oxygen, sulfur and $N-R^{37}$, or

35

R^{23} is C_{1-4} alkyl, X is $-C(R^{41})-$, and R^{24} and R^{41} are linked to form a cyclic group having the following formula:



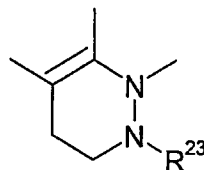
(IF)

- R²⁵ is halogen, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄thioalkyl, C₁₋₄alkoxy, -NH₂, -NH(C₁₋₄alkyl) or -N(C₁₋₄alkyl)₂;
 R²⁶ is hydrogen, C₁₋₁₀alkyl, -(CH₂)_karyl or -(CH₂)_kheteroaryl;
 5 R²⁷ and R²⁸ are each independently hydrogen, -OR¹⁸, C₁₋₆alkyl, -(CH₂)_maryl or -(CH₂)_mheterocyclyl;
 R²⁹ is hydrogen, C₁₋₁₀alkyl, -(CH₂)_naryl or -(CH₂)_nheteroaryl;
 R³⁰ and R³¹ are each independently hydrogen, -OR¹⁸, C₁₋₆alkyl, -(CH₂)_paryl or -(CH₂)_pheterocyclyl;
 10 R³² and R³³ are each independently hydrogen, C₁₋₄alkyl or C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl;
 R³⁴ is hydrogen,
 C₁₋₆alkyl optionally substituted by up to three groups independently selected from
 halogen, cyano, C₁₋₄alkoxy optionally substituted by phenyl or C₁₋₄alkoxy, -C(O)C₁₋₆alkyl,
 -C(O)OC₁₋₆alkyl, -OC(O)C₁₋₆alkyl, -OC(O)OC₁₋₆alkyl, -C(O)NR³⁸R³⁹, -
 15 NR³⁸R³⁹ and phenyl optionally substituted by nitro or -C(O)OC₁₋₆alkyl,
 -(CH₂)_qC₃₋₇cycloalkyl,
 -(CH₂)_qheterocyclyl,
 -(CH₂)_qheteroaryl,
 -(CH₂)_qaryl,
 20 C₃₋₆alkenyl, or
 C₃₋₆alkynyl;
 R³⁵ and R³⁶ are each independently hydrogen or C₁₋₄alkyl;
 R³⁷ is hydrogen or methyl;
 R³⁸ and R³⁹ are each independently hydrogen or C₁₋₆alkyl optionally substituted by phenyl
 25 or -C(O)OC₁₋₆alkyl, or
 R³⁸ and R³⁹, together with the nitrogen atom to which they are bound, form a 5- or 6-
 membered heterocyclic group optionally containing one additional heteroatom selected
 from oxygen, sulfur and N-R³⁷;
 R⁴⁰ is hydrogen, C₁₋₄alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, optionally substituted phenyl or benzyl, acetyl or
 30 benzoyl;
 R⁴¹ is hydrogen or R²⁵, or, when X is -C(R⁴¹)-, R⁴¹ and R²⁴ may be linked to form a cyclic
 group of formula (IF);
 U¹ is a bivalent radical -Y(CH₂)_rZ- or -Y(CH₂)_r-;
 U² is U¹ or a bivalent radical -O-, -N(R⁴⁰)-, -S(O)_s- or -CH₂-;
 35 Y and Z are each independently a bivalent radical -N(R⁴⁰)-, -O-, -S(O)_s-, -N(R⁴⁰)C(O)-, -
 C(O)N(R⁴⁰)- or -N[C(O)R⁴⁰]-;
 W and X are each independently -C(R⁴¹)- or a nitrogen, with the proviso that W and X are
 not both nitrogen;

17

- d is an integer from 2 to 5;
e is an integer from 2 to 4;
f, i, k, m, n, p and q are each independently integers from 0 to 4;
g, h, j and s are each independently integers from 0 to 2;
5 r is an integer from 2 to 5;
and pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

In an alternative aspect the invention also provides compounds wherein R^{23} is C_{1-4} alkyl, X is $-C(R^{41})-$, and R^{24} and R^{41} are linked to form a cyclic group having the following formula:



10

(IF-a)

- 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.
- 15
- 20 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.
- 25 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. Examples of pharmaceutically acceptable derivatives are salts, solvates, esters, carbamates and phosphate esters.
- 30 esters. Further examples of pharmaceutically acceptable derivatives are salts and esters, such as salts.

- 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
- 35 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 lactobionic acid may be added to a solution of a compound of formula (I) in a solvent such as acetonitrile, acetone or THF, and the resulting mixture evaporated to dryness, redissolved in water and 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.

The skilled person will appreciate that where the compound of formula (I) contains more than one basic group bis salts (2:1 acid:compound of formula (I)) or tris salts (3:1 acid:compound of formula (I)) may also be formed and are salts according to the present invention.

Suitable addition salts are formed from inorganic or organic acids which form non-toxic salts and examples are lactobionate, mandelate (including (S)-(+)-mandelate, (R)-(-)-mandelate and (R,S)-mandelate), hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, sulfate, bisulfate, nitrate, phosphate, hydrogen phosphate, acetate, trifluoroacetate, maleate, malate, fumarate, lactate, tartrate, citrate, formate, gluconate, succinate, ethyl succinate (4-ethoxy-4-oxo-butanoate), pyruvate, oxalate, oxaloacetate, saccharate, benzoate, alkyl or aryl sulphonates (eg methanesulphonate, ethanesulphonate, benzenesulphonate or p-toluenesulphonate) and isethionate. In one embodiment, suitable salts include lactobionate, citrate, succinate, (L)-(+)-tartrate, (S)-(+)-mandalete and bis-(S)-(+)-mandalete, for example lactobionate, citrate, succinate and (L)-(+)-tartrate, such as lactobionate and citrate.

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 compounds 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.

5 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
10 "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.

15 Prodrugs are any covalently bonded carriers that release a compound of formula (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,
20 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 formula (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*
25 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.

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

35 With regard to stereoisomers, the compounds of formula (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. The wavy bond (~~~) indicates that the bond can be either above or below the plane of the paper. Thus, when R¹ is a group of formula (IC), the present invention includes both epimers at the 4" carbon, and mixtures thereof.

40 However, where a wavy bond (~~~) bisects another bond at approximately 90° then this is intended to identify the bond through which the moiety is linked to the rest of the molecule.

20

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.

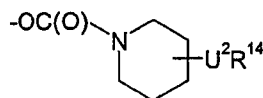
Separation of diastereoisomers or cis and trans isomers may be achieved by conventional techniques, e.g. by fractional crystallisation, chromatography or HPLC. A stereoisomeric mixture of the agent may also be prepared from a corresponding optically pure intermediate or by resolution, such as by HPLC, 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 formula (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.

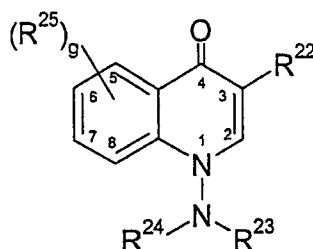
When R^{13} is



the -U²R¹⁴ group is typically attached at the 3- or 4-position on the piperidine ring.

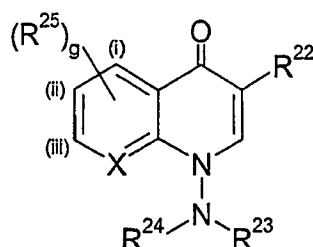
When R^{14} is a heterocyclic group having the following structure:

u



said heterocyclic is linked in the 5, 6, 7 or 8 position to the U^1 or U^2 group as above defined. In one embodiment, the heterocyclic is linked in the 6 or 7 position. When present, the R^{25} group or groups may be attached at any otherwise vacant or unoccupied position on the ring.

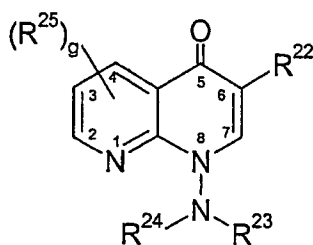
When R^{14} is a heterocyclic group having the following structure:



10

wherein X is $-C(R^{41})-$ where R^{41} is R^{25} , or R^{41} and R^{24} are linked to form a cyclic group of formula (IF), said heterocyclic is linked in the (i), (ii) or (iii) position to the U^1 or U^2 group as above defined. In one embodiment, the heterocyclic is linked in the (ii) or (iii) position. When present, the R^{25} group or groups may be attached at any otherwise vacant or unoccupied position on the ring.

When R^{14} is a heterocyclic group having the following structure:

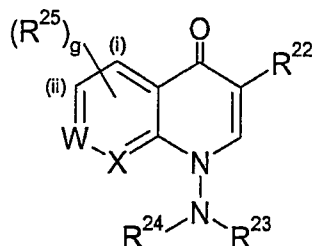


20

said heterocyclic is linked in the 2, 3 or 4 position to the U^1 or U^2 group as above defined. In one embodiment, the heterocyclic is linked in the 2 or 3 position. When present, the R^{25} group or groups may be attached at any otherwise vacant or unoccupied position on the ring.

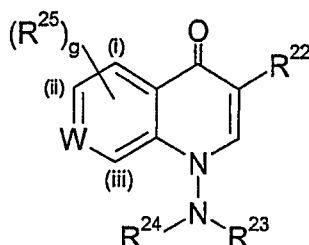
22

When R^{14} is a heterocyclic group having the following structure:



- 5 wherein W is N and X is $-C(R^{41})-$ where R^{41} is R^{25} or R^{41} and R^{24} are linked to form a cyclic group of formula (IF), or W is $-C(R^{25})-$ and X is N or $-C(R^{41})-$ where R^{41} is R^{25} or R^{41} and R^{24} are linked to form a cyclic group of formula (IF), said heterocyclic is linked in the (i) or (ii) position to the U^1 or U^2 group as above defined. In one embodiment, the heterocyclic is linked in the (ii) position. When present, the R^{25} group or groups may be attached at any otherwise vacant or unoccupied position on the ring.
- 10

When R^{14} is a heterocyclic group having the following structure:



- 15 wherein W is N or $-C(R^{25})-$, said heterocyclic is linked in the (i), (ii) or (iii) position to the U^1 or U^2 group as above defined. In one embodiment, the heterocyclic is linked in the (ii) position. When present, the R^{25} group or groups may be attached at any otherwise vacant or unoccupied position on the ring.

20

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.

25

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.

30

The term "alkoxy" as used herein refers to a straight or branched chain alkoxy group containing the specified number of carbon atoms. For example, C₁₋₆alkoxy 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 C₁₋₄alkoxy group is preferred, for example methoxy, ethoxy, propoxy, prop-2-oxy, butoxy, but-2-oxy or 2-methylprop-2-oxy.

10 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 "C₂₋₆alkenyl" means a straight or branched alkenyl containing at least 2, and at most 6, carbon atoms and containing at least one double bond. Similarly, the term "C₃₋₆alkenyl" means a straight or branched
15 alkenyl containing at least 3, 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-C₂₋₆alkenyl, the double bond is preferably not adjacent to the
20 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 "C₃₋₆alkynyl" means a straight
25 or branched alkynyl containing at least 3, 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, propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, 1-pentylnyl and 3-methyl-1-butylnyl.

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

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
35 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,
40 furylpyridine, oxazolopyridyl and benzothiophenyl.

2A

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- or 10-membered fused bicyclic heteroaryl" as used herein as a group or a part of a group refers to a 9- or 10-membered fused bicyclic heteroaryl containing at least one heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulphur. Examples include, but are not limited to, quinoliny, isoquinoliny, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoliny, benzofuranyl, benzimidazolyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, 1,3-benzodioxazolyl, indolyl, benzothiazolyl, furylpyridine, oxazolopyridyl and benzothiophenyl.

The term "heterocyclyl" as used herein, unless otherwise defined, refers to a monocyclic or bicyclic 3- to 10-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- or 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 independently selected from halogen, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, hydroxy, nitro, cyano, amino, C₁₋₄alkylamino or diC₁₋₄alkylamino, phenyl and 5- or 6-membered heteroaryl.

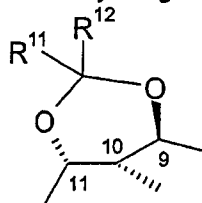
As the skilled person will appreciate, the compounds of formula (I) are derivatives of known 14- and 15-membered macrolides derived from erythromycin A that have antibacterial activity and contain a cladinose moiety with a hydroxy group or amino group at the 4" position. The 14- and 15-membered macrolides which may be derivatised according to the invention include, for example, the following:

- azithromycin,
 11-O-methyl-azithromycin,
 azithromycin 11,12-carbonate,
 6-O-methyl erythromycin A,
 5 6-O-methyl erythromycin A 9-oxime,
 6-O-methyl erythromycin A 9-O-alkyl-oximes,
 erythromycin 9-oxime,
 erythromycin 9-O-alkyl-oximes,
 erythromycin 11,12-carbonate,
 10 erythromycin 9-oxime 11,12-carbonate,
 6-O-methyl-11-deoxy-11-amino-erythromycin A 11,12-carbamate,
 (9S)-9-dihydro-erythromycin, and
 (9S)-9-dihydro-erythromycin 9,11-ethylidene acetal,
 and the above macrolides in which the 4" hydroxyl group is replaced by an amino group to
 15 give a macrolide having (R), (S) or (R,S) stereochemistry at the 4" position.

In the compounds of formula (I), the heterocyclic group of formula (IE) (R^{14}) is attached to the 4" position of the 14- or 15-membered macrolide via a linker chain. Linker chains suitable for use according to the present invention include, for example, the following:

- 20 -OC(O)(CH₂)₂NH(CH₂)₃-;
 -OC(O)(CH₂)₂NH(CH₂)₂S-;
 -OC(O)(CH₂)₂NH(CH₂)₂O-;
 -O(CH₂)₃N(CH₃)(CH₂)₃-;
 -O(CH₂)₂NH(CH₂)₂S-;
 25 -O(CH₂)₃O(CH₂)₃-; and
 -O(CH₂)₂NH(CH₂)₂O-.

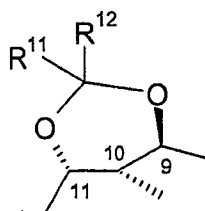
In one embodiment, A is -N(R⁷)-CH₂-, -CH(NR⁸R⁹)- or -C(=NR¹⁰)-, or A and R⁴ taken together with the intervening atoms form a cyclic group having the following formula:



(IA)

In another embodiment, A is -C(O)-, -N(R⁷)-CH₂- or -CH(NR⁸R⁹)-, or A and R⁴ taken together with the intervening atoms form a cyclic group having the following formula:

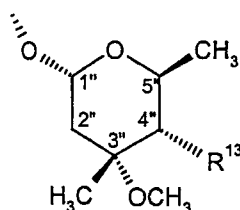
26



(IA)

- In another embodiment, A is $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}(\text{NR}^8\text{R}^9)-$. In another embodiment, A is $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{NR}^8\text{R}^9)-$ or $-\text{C}(=\text{NR}^{10})-$. In a further embodiment, A is $-\text{C}(\text{O})-$ or $-\text{CH}(\text{NR}^8\text{R}^9)-$. Representative examples of A include $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}_2-$ and $-\text{C}(=\text{NR}^{10})-$.

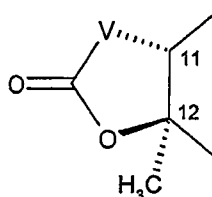
A representative example of R^1 is



- 10 A representative example of R^2 is hydrogen.

Representative examples of R^3 include hydrogen and C_{1-4} alkyl, such as hydrogen and methyl, for example hydrogen.

- 15 In one embodiment, R^4 and 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 V is a bivalent radical selected from $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CN})-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^{17})-$ or $-\text{CH}(\text{SR}^{17})-$. In a further embodiment, R^4 and R^5 are hydroxy.

20

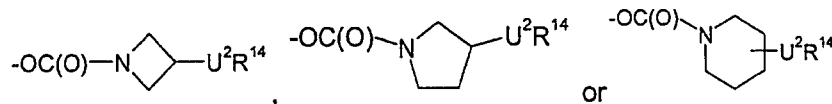
A representative example of R^6 is hydrogen.

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

- 25 In one embodiment, R^{11} and R^{12} are each independently hydrogen or C_{1-6} alkyl. In a further embodiment, one of R^{11} and R^{12} is hydrogen and the other is methyl.

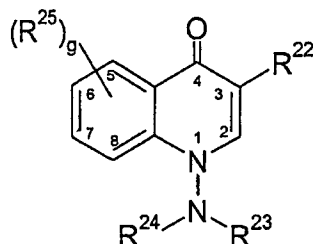
In one embodiment, R^{13} is $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$,

29



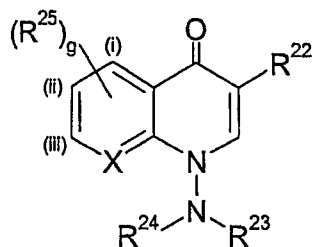
Representative examples of R^{13} include $\text{-OC(O)(CH}_2\text{)}_d\text{U}^1\text{R}^{14}$ and $\text{-O(CH}_2\text{)}_d\text{U}^1\text{R}^{14}$, for example $\text{-OC(O)(CH}_2\text{)}_d\text{U}^1\text{R}^{14}$.

- 5 Representative examples of R^{14} include a heterocyclic group having the following structure:



- 10 wherein the heterocyclic is linked in the 6 or 7 position, for example the 6 position, to the U^1 or U^2 group as above defined;

a heterocyclic group having the following structure:

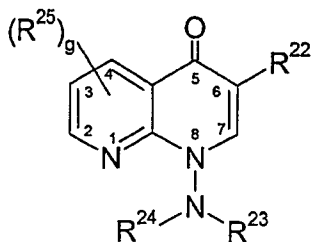


15

wherein X is $\text{-C(R}^{41}\text{)-}$ where R^{41} and R^{24} are linked to form a cyclic group of formula (IF), and said heterocyclic is linked in the (ii) or (iii) position, for example the (ii) position, to the U^1 or U^2 group as above defined;

20

a heterocyclic group having the following structure:

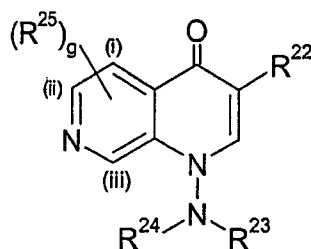




said heterocyclic is linked in the 2 or 3 position, for example the 6 position, to the U^1 or U^2 group as above defined; and

a heterocyclic group having the following structure:

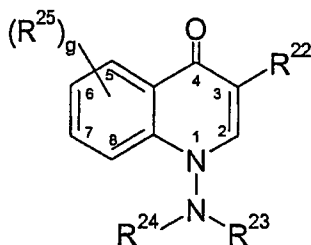
5



wherein said heterocyclic is linked in the (ii) position to the U^1 or U^2 group as above defined.

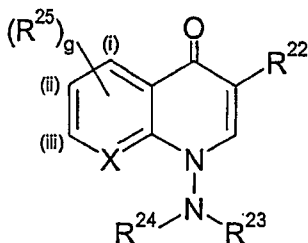
10

For example, R^{14} is a heterocyclic group having the following structure:



15 wherein the heterocyclic is linked in the 6 or 7 position, for example the 6 position, to the U^1 or U^2 group as above defined.

An alternative example of R^{14} is a heterocyclic group having the following structure:



20

wherein R^{23} is C_{1-4} alkyl, X is $-C(R^{41})-$ where R^{41} and R^{24} are linked to form a cyclic group of formula (IF-a), and said heterocyclic is linked in the (ii) or (iii) position, for example the (ii) position, to the U^1 or U^2 group as above defined.

25

In one embodiment, R^{15} is hydrogen.

A representative example of R^{17} is hydrogen.

Representative examples of R^{21} include hydrogen and C_{1-4} alkyl optionally substituted by $-OR^{32}$, for example hydrogen and methyl optionally substituted by $-OR^{32}$.

5

In one embodiment, R^{22} is hydrogen, $-C(O)OR^{34}$, $-C(O)NHR^{34}$ or $-C(O)CH_2NO_2$. In a further embodiment, R^{22} is $-C(O)OR^{34}$, $-C(O)NHR^{34}$ or $-C(O)CH_2NO_2$. A representative example of R^{22} is $-C(O)OR^{34}$.

- 10 In one embodiment, R^{23} and R^{24} are each independently hydrogen or C_{1-4} alkyl, for example R^{23} is hydrogen and R^{24} is methyl or R^{23} and R^{24} are each methyl. In another embodiment, R^{23} and R^{24} , together with the nitrogen atom to which they are bound, form a five- to six-membered heterocyclic ring optionally containing one additional heteroatom selected from oxygen, sulfur and $N-R^{37}$, for example a six membered ring containing one
- 15 additional heteroatom selected from oxygen, sulfur and $N-R^{37}$ such as morpholino. In a further embodiment, R^{23} is C_{1-4} alkyl, X is $-C(R^{41})-$, and R^{24} and R^{41} are linked to form a cyclic group of formula (IF).

In one embodiment, R^{25} is halogen.

20

A representative example of R^{32} is C_{1-4} alkyl, for example methyl.

A representative example of R^{34} is hydrogen.

- 25 Representative examples of R^{40} include hydrogen and C_{1-4} alkyl, such as hydrogen and methyl, for example hydrogen.

Representative examples of R^{41} include hydrogen, and, when X is $-C(R^{41})-$, R^{41} and R^{24} being linked to form a cyclic group of formula (IF).

30

Representative examples of U^1 include $-Y(CH_2)_2Z-$ and $-Y(CH_2)_r-$, for example $-Y(CH_2)_r-$.

Representative examples of V include $-O-$ and $-N(R^{17})-$.

- 35 In one embodiment, W and X are each $-C(R^{41})-$, W is $-C(R^{41})-$ and X is nitrogen or W is nitrogen and X is $-C(R^{41})-$.

Representative examples of W include $-CH-$ and nitrogen.

- 40 Representative examples of X include $-CH-$, nitrogen and $-C(R^{41})-$ where R^{41} and R^{24} are linked to form a cyclic group of formula (IF).

Representative examples of Y include -N(R⁴⁰)- and -O-.

Representative examples of Z include -O- and -S-.

5 Representative examples of d include 2 and 3, for example 2.

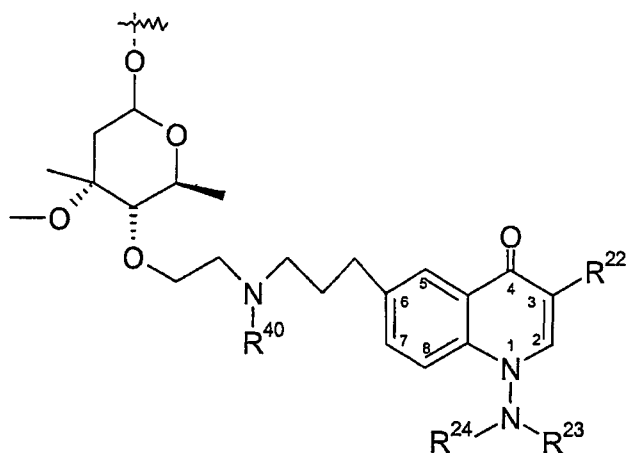
A representative example of g is 0.

Representative examples of r include 2 and 3, for example 3.

10

A representative example of s is 0.

In one aspect the invention provides a compound of formula (I) wherein R¹ represents:



15

In this aspect R² may, for example, represent H.

In this aspect R³ may, for example, represent C₁₋₄alkyl such as methyl.

20

In this aspect R⁴ may, for example, represent hydroxy.

In this aspect R⁵ may, for example, represent hydroxy.

25 In this aspect R⁶ may, for example, represent H.

It is to be understood that the present invention covers all combinations of the embodiments and representative examples described hereinabove. It is also to be understood that the present invention encompasses compounds of formula (I) in which a particular group or parameter, for example R⁷, R¹⁶, R¹⁹, R²⁰, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, h, i, j, k, m, n, p and s may occur more than

30

31

once. In such compounds it will be appreciated that each group or parameter is independently selected from the values listed.

Compounds of the invention include:

- 5 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propylamino]propionyl}-6-O-methylerythromycin A,
4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-7-quinolinyl)propylamino]propionyl}-azithromycin-11,12-carbonate,
4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-(morpholin-4-yl)-4-oxo-6-quinolinyl)propylamino]propionyl}-6-O-methylerythromycin A,
- 10 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propylamino]propionyl}-6-O-methylerythromycin A,
4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propylamino]propionyl}-erythromycin A (9E)-oxime,
- 15 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propylamino]propionyl}-erythromycin A (9E)-methoxime,
4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1-(N,N-dimethylamino)-1,4-dihydro-4-oxo-6-quinolinyl)propylaminopropionyl]-6-O-methyl erythromycin A (9E)-oxime,
4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propylamino]propionyl}-6-O-methylerythromycin A lactobionate salt,
- 20 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propylamino]propionyl}-6-O-methylerythromycin A citrate salt,
4"-O-{3-[2-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-[1,7]naphthyridin-6-ylsulfanyl)-ethylamino]propionyl}-6-O-methyl-erythromycin A,
- 25 4"-O-{3-[2-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-7-quinolinyl)oxyethylamino]propionyl}-6-O-methylerythromycin A,
4"-O-{3-[2-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-7-quinolinyl)oxyethylamino]propionyl}-azithromycin,
4"-O-{3-[2-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-7-quinolinyl)oxyethylamino]propionyl}-erythromycin A (9E)-oxime,
- 30 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propylamino]propionyl}-azithromycin,
4"-O-{3-[3-(6-Carboxy-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-[1,3,4]oxadiazino[6,5,4-ij]quinolin-9-yl)propylamino]propionyl}-6-O-methyl erythromycin A
- 35 4"-O-{3-[3-(6-Carboxy-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-[1,3,4]oxadiazino[6,5,4-ij]quinolin-9-yl)propylamino]propionyl}-erythromycin A-(9E)-O-methoxymethylloxime,
4"-O-{3-[[3-(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyl]-methylamino]-propyl}-6-O-methyl-11-desoxy-11-(R)-amino-erythromycin A 11,12-
- 40 carbamate,
4"-O-{2-[2-(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-[1,7]-naphthyridine-6-ylsulfanyl)-ethylamino]-ethyl}-6-O-methyl-erythromycin A 11,12-carbonate,

- 4"-O-{3-[2-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-(*N,N*-dimethylamino)-4-oxo-6-quinoliny)]sulfanylethylamino]propionyl}-6-O-methylerythromycin A,
 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-(*N,N*-dimethylamino)-4-oxo-6-quinoliny)]propylamino]propionyl}-erythromycin A-(9E)-oxime-11,12-carbonate,
 5 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-propyl}-6-O-methyl-erythromycin A,
 4"-O-{2-[(2-[(3-Carboxy-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-1,7-naphthyridin-6-yl]thio)ethyl)amino]ethyl}-6-O-methyl-erythromycin A,
 4"-O-{2-[(2-[(3-Carboxy-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-7-quinolinyloxy)ethyl)amino]ethyl]-6-O-methyl-erythromycin A,
 10 4"-O-{3-[2-[(6-Carboxy-8-(dimethylamino)-5-oxo-5,8-dihydro-1,8-naphthyridin-3-yl]thio)ethylamino]propionyl}-6-O-methylerythromycin A,
 4"-O-{3-[3-[6-Carboxy-8-(dimethylamino)-5-oxo-5,8-dihydro-1,8-naphthyridin-3-yl]]propylamino]propionyl}-6-O-methylerythromycin A,
 15 4"-O-[3-[3-(3-Carboxy-1-dimethylamino-1,4-dihydro-4-oxo-6-quinoliny)]propylamino]propionylerythromycin A-(9E)-O-methoxymethyloxime,
 4"-O-{2-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinoliny)]propylamino]ethyl}-6-O-methylerythromycin A,
 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-7-quinolinyloxy)propylamino]propionyl}-6-O-methylerythromycin A,
 20 4"-O-{2-[(2-[(3-Carboxy-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-7-quinolinyloxy)ethyl)methylamino]ethyl]-6-O-methyl-erythromycin A,
 4"-O-{2-[(3-[3-Carboxy-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyloxy]propyl)methylamino]ethyl}-6-O-methyl-erythromycin A,
 25 4"-O-{2-[(3-[3-Carboxy-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyloxy]propyl)methylamino]ethyl}-6-O-methyl-erythromycin A D-tartrate salt,
 4"-O-{2-[(3-[3-Carboxy-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyloxy]propyl)methylamino]ethyl}-6-O-methyl-erythromycin A phosphate salt,
 4"-O-{2-[(3-[3-Carboxy-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyloxy]propyl)methylamino]ethyl}-6-O-methyl-erythromycin A fumarate salt,
 30 4"-O-{2-[(3-[3-Carboxy-1-(morpholin-4-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyloxy]propyl)amino]ethyl}-6-O-methyl-erythromycin A,
 4"-O-{2-[(3-[3-Carboxy-1-(methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyloxy]propyl)amino]ethyl}-6-O-methyl-erythromycin A,
 35 4"-O-{2-[(3-[3-Carboxy-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyloxy]propyl)methylamino]ethyl}-erythromycin A-(9E)-(cyanomethyl)oxime,
 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyloxy]propyl)methylamino]propyl}-6-O-methyl-erythromycin A,
 4"-O-{2-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-methyloxime-erythromycin A,
 40 4"-O-{2-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-methoxymethyloxime-erythromycin A,

- 4"-O-{2-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-6-O-methyl-erythromycin A,
 4"-O-{2-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-9-dihydro-erythromycin-9,11-ethylidene acetal
- 5 4"-O-{2-[2-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolyn-6-sulfanyl)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-oxime-erythromycin A,
 4"-O-{2-[2-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolyn-6-sulfanyl)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-oxime-erythromycin A trifluoroacetate salt,
 4"-O-{2-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-oxime-erythromycin A,
- 10 4"-O-{2-[2-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)sulfanyl)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-methyloxime-erythromycin A,
 4"-O-{2-[2-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)sulfanyl)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-methoxymethyloxime-erythromycin A,
- 15 4"-O-{2-[2-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)sulfanyl)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-methoxymethyloxime-erythromycin A trifluoroacetate salt,
 4"-O-{2-[2-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-sulfanyl)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-(2-diethylaminoethyl)-oxime-erythromycin A,
 4"-O-{2-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-(cyanomethyl)oxime-erythromycin A,
- 20 4"-O-{2-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-(methoxycarbonylmethyl)oxime-erythromycin A,
 4"-O-{2-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-9-O-(2-diethylaminoethyl)-oxime-erythromycin A,
- 25 4"-O-{3-[[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinoliny)propyl]-methylamino]propionyl}-6-O-methylerythromycin A,
 4"-O-{2-[[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinoliny)propyl]-cyclopropylamino]ethyl}-azithromycin,
 4"-O-{2-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinoliny)propyl]-oxyethyl}-azithromycin,
- 30 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1-(*N,N*-dimethylamino)-1,4-dihydro-4-oxo-6-quinoliny)propylamino]propionyl}-erythromycin A (9E)-2-(diethylamino)ethyloxime,
 4"-O-{3-[2-(3-Carboxy-1-(*N,N*-dimethylamino)-1,4-dihydro-4-oxo-7-quinoliny)oxyethylamino]propionyl}-erythromycin A (9E)-2-(diethylamino)ethyloxime,
- 35 4"-O-{3-[2-[[6-Carboxy-8-(dimethylamino)-5-oxo-5,8-dihydro-1,8-naphthyridin-3-yl]thio]ethylamino]propionyl}-erythromycin A (9E)-2-(diethylamino)ethyloxime,
 4"-O-{3-[3-[6-Carboxy-8-(dimethylamino)-5-oxo-5,8-dihydro-1,8-naphthyridin-3-yl]]propylamino]propionyl}-erythromycin A (9E)-2-(diethylamino)ethyloxime,
 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1-(*N,N*-dimethylamino)-1,4-dihydro-4-oxo-6-quinoliny)propylamino]propionyl}-erythromycin A (9E)-2-(*N*-morpholiny)ethyloxime, and
- 40 4"-O-{2-[[3-(3-Carboxy-1-(*N,N*-dimethylamino)-1,4-dihydro-4-oxo-6-quinoliny)propyl]methylamino]ethyl}-azithromycin;

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

Particular compounds of the invention include:

- 5 4"-O-{3-[3-(3-carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propylamino]propionyl}-6-O-methylerythromycin A; and
4"-O-{3-[2-(3-carboxy-1,4-dihydro-1-(*N,N*-dimethylamino)-4-oxo-6-quinolinyl)sulfanylethylamino]propionyl}-6-O-methylerythromycin A;
or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

- 10 Compounds according to the invention may 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 range of pathogenic microorganisms, for example gram positive bacteria. The compounds of the
15 invention may be active against strains which include *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus 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. Thus, for
20 example, the compounds of the invention may be active against erythromycin resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus*.

- 25 The compounds of the invention may therefore be useful 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.

- 30 Furthermore, one or more of the compounds of formula (I) are believed to have improved bioavailability and/or pKa in comparison to typical pleuromutilin derived compounds. Thus these one or more compounds may be particularly suited to oral administration. Furthermore, the compounds of the present invention may have better physical properties such as crystallinity than other known pleuromutilin derivatives.

- 35 The compounds of the invention may also be more efficacious, show greater selectivity, have fewer side effects, have a longer duration of action, be more bioavailable by the preferred route, have more suitable pharmacodynamic or pharmacokinetic properties, or have other more desirable properties than similar known compounds.

- 40 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 treatment or prophylaxis of systemic or topical microbial infections in a human or animal body.

- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 Accordingly, in one aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition or formulation comprising a 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
- 25 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, a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable
- 30 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.
- 35 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).
- 40 There is further provided by the present invention a process of preparing a pharmaceutical composition, which process comprises mixing a compound of the

invention or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, together with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent and/or carrier.

5 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 therapeutic use are well known
10 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
15 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
20 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-
25 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.
30 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
35 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:
40 oral (e. g. as a tablet, capsule, or as an ingestible 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.

- 5 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 ingestible solution, or parenterally in which the composition is formulated by an injectable form, for delivery, by, 10 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 through the gastrointestinal tract; for 15 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, 20 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 25 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.

- 30 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.

- 35 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.

- 40 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.

- 5 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
10 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
15 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
20 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-
25 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
30 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
35 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,
40 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.

- 5 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, 10 propylene glycol and glycerin, and combinations thereof.

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.

- 15 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.

- 20 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.

- 25 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 30 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, 35 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.

- 40 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.

5 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
10 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.

15 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.

20 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
25 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
30 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
35 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.

40 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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

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

30 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.

35 Compounds of general formula (I) and pharmaceutically acceptable derivatives 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 R¹ to R⁴¹, U, V, W, X, Y, Z, d, e, f, g, h, i, j, k, m, n, p, q, r and s have the meaning defined for the compounds of formula (I) unless otherwise stated.

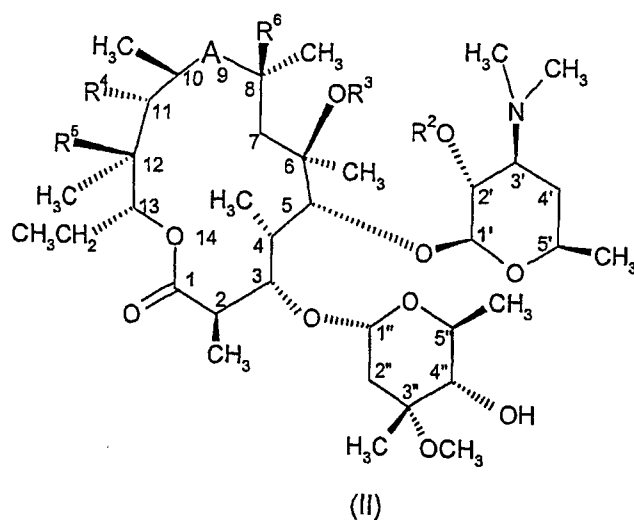
40

22

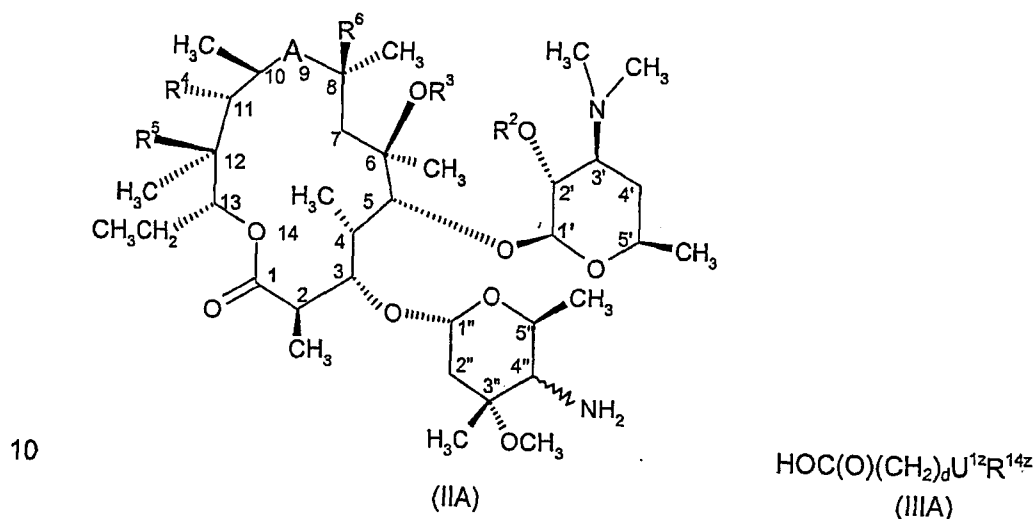
The groups $U^{1z}R^{14z}$, $U^{2z}R^{14z}$, Z^zR^{14z} and R^{14z} are U^1R^{14} , U^2R^{14} , ZR^{14} and R^{14} as defined for formula (I) or groups convertible to U^1R^{14} , U^2R^{14} , ZR^{14} and R^{14} . Conversion of a group $U^{1z}R^{14z}$, $U^{2z}R^{14z}$, Z^zR^{14z} or R^{14z} to a U^1R^{14} , U^2R^{14} , ZR^{14} or R^{14} 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 chlorotriyl). 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.

The compounds of general formula (I) and derivatives thereof may be purified by conventional methods known in the art. For example, the compounds may be purified by HPLC using an aqueous solution of an acid such as formic acid or trifluoroacetic acid with an organic co-solvent such as acetonitrile or methanol.

In one embodiment of the invention, compounds of formula (I) wherein R^{13} is $-OC(O)(CH_2)_dU^1R^{14}$ and d is an integer from 2 to 5 may be prepared by reaction of a 4'' hydroxy compound of formula (II) wherein R^2 may be 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 $U^{1z}R^{14z}$ group to U^1R^{14} .



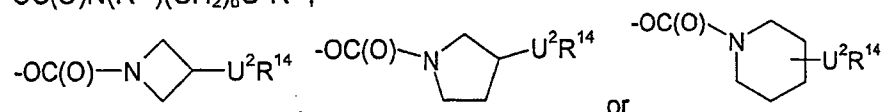
- 5 Compounds of formula (I) wherein R^{13} is $-\text{NHC(O)(CH}_2\text{)}_d\text{U}^{12}\text{R}^{14}$ and d is an integer from 2 to 5 may be prepared by reaction of a 4'' amine compound of formula (IIA) with a carboxylic acid compound of formula (IIIA), or a suitable activated and protected derivative thereof, followed where necessary by subsequent conversion of the $\text{U}^{12}\text{R}^{14z}$ group to $\text{U}^{12}\text{R}^{14}$.



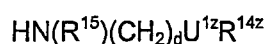
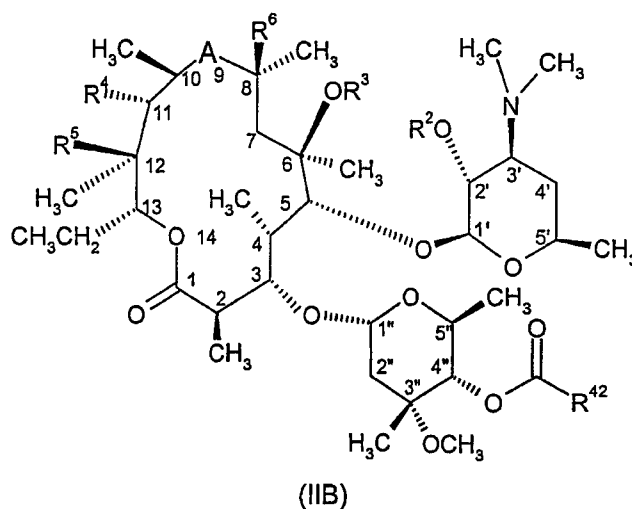
- 10 Suitable activated derivatives of the carboxyl group in the compounds of formula (III) or (IIIA) include the corresponding acyl halide, mixed anhydride or activated ester such as a thioester. The reaction is preferably carried out in a suitable aprotic solvent such as a halohydrocarbon (e.g. dichloromethane) 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) or (IIA) and (III) or (IIIA) may also be
- 15
- 20 reacted in the presence of a carbodiimide such as dicyclohexylcarbodiimide (DCC).

44

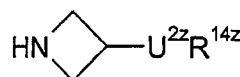
In another embodiment of the invention, compounds of formula (I) wherein R^{13} is $-OC(O)N(R^{15})(CH_2)_dU^1R^{14}$,



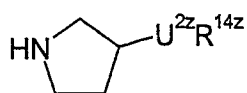
- 5 may be prepared by reaction of a suitable activated compound of formula (IIB) wherein R^2 is optionally a hydroxy protecting group and R^{42} is an activating group such as imidazolyl or halogen, with a suitable protected derivative of an amine (IV), (IVA), (IVB) or (IVC), followed where necessary by subsequent removal of the hydroxyl protecting group R^2 and conversion of the $U^{1z}R^{14z}$ or $U^{2z}R^{14z}$ group to U^1R^{14} or U^2R^{14} .



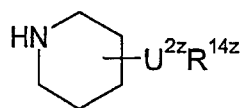
(IV)



(IVA)



(IVB)

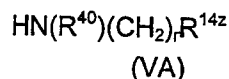
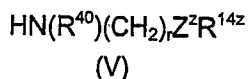
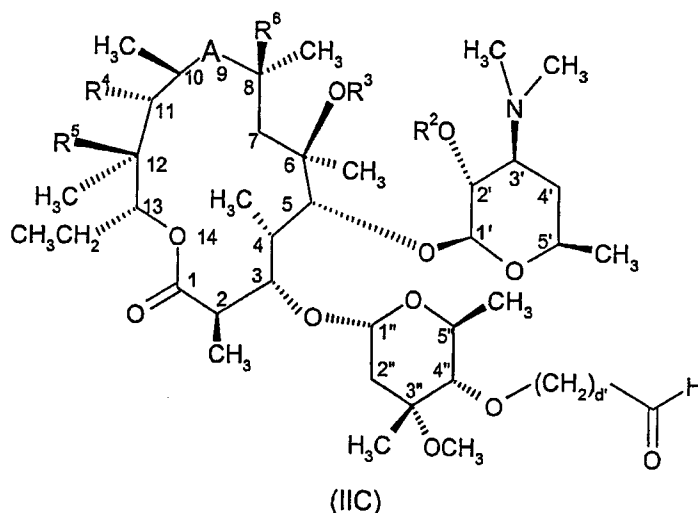


(IVC)

- 20 The reaction is preferably carried out in a suitable aprotic solvent such as N,N-dimethylformamide in the presence of an organic base such as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU).

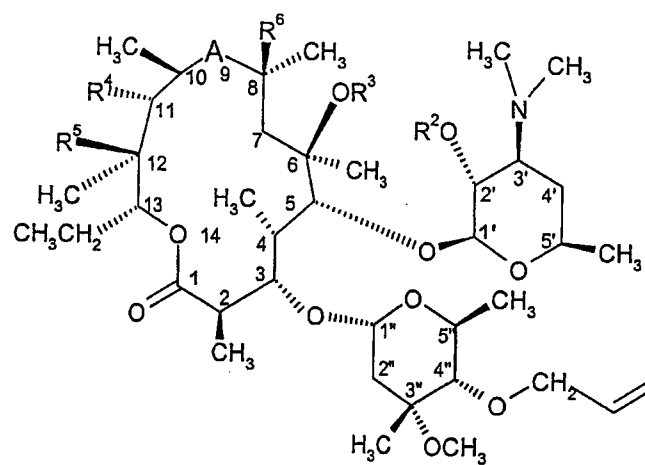
- 25 In another embodiment of the invention, compounds of formula (I) wherein R^{13} is $-O(CH_2)_dU^1R^{14}$, U^1 is $-Y(CH_2)_rZ-$ or $-Y(CH_2)_r-$, and Y is $-N(R^{40})-$ may be prepared by reaction of a 4'' aldehyde compound of formula (IIC) wherein A, R^4 and R^5 may be suitably

protected and d' is an integer from 1 to 4, with a suitable protected derivative of the amine (V) or (VA), followed where necessary by subsequent removal of the hydroxyl protecting group R^2 and conversion of the Z^2R^{14z} or R^{14z} group to ZR^{14} or R^{14} .



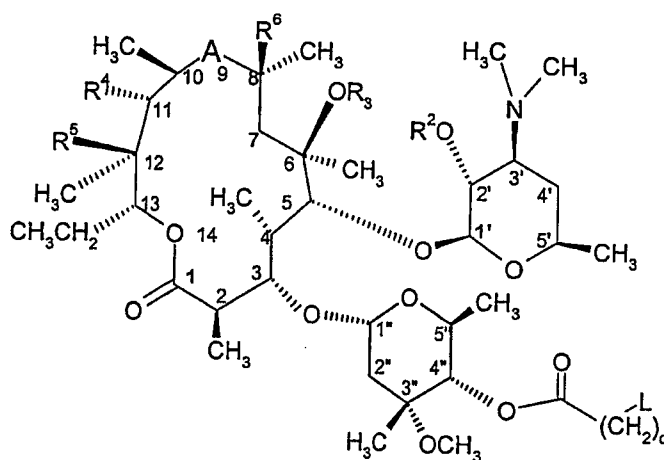
The reductive amination reaction is preferably carried out in a solvent such as methanol and DMF under neutral to mildly acidic conditions. A suitable reducing agent is, for example, sodium cyanoborohydride, and suitable reagents for adjusting acidity are acetic acid and sodium acetate.

Compounds of formula (IIC) where d' is 1 may be prepared from suitably protected compounds of formula (VI) by oxidative cleavage for example using osmium tetroxide and sodium periodate. Where d' is 2, hydroboration of suitably protected compounds of formula (VI) with 9-BBN, or other suitable boranes, followed by treatment with peroxide and then oxidation yields compounds of formula (IIC), d' is 2. For $d' = 3$ or 4, compounds of formula (VI) may be chain extended using olefin cross-metathesis (H.E. Blackwell *et. al.* J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 58-71) with a suitably functionalised olefin, for example but-2-ene-1,4-diol, followed by double bond reduction and oxidation of the terminal alcohol. Compounds of formula (VI) can be formed by palladium-catalysed allylation of suitably protected 4" hydroxy compounds, for example when A is $-\text{C}(\text{O})-$, by 2',11-bis-silylation and conversion of the 9-ketone to a bicyclic ketal by interaction with the 12-OH and an alcohol, for example methanol.



(VI)

- In another embodiment of the invention, compounds of formula (I) wherein R^{13} is 5 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$, d is an integer from 2 to 5, U^1 is $-\text{Y}(\text{CH}_2)_r\text{Z}-$, and Y is $-\text{N}(\text{R}^{40})-$, $-\text{O}-$ or $-\text{S}-$, may be prepared by reaction of compounds of formula (VII)

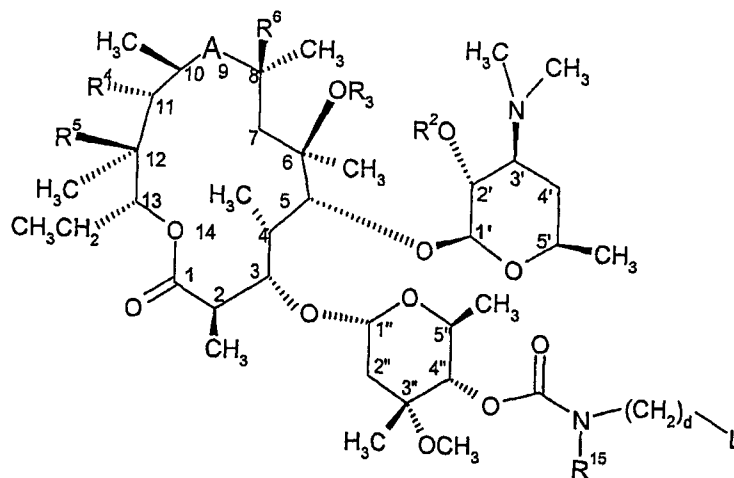


(VII)

- 10 wherein d is an integer from 2 to 5 and L is a suitable leaving group, with $\text{HU}^{1z}\text{R}^{14z}$ (VIII) in which Y is $-\text{N}(\text{R}^{40})-$, $-\text{O}-$ or $-\text{S}-$.

- Similarly, compounds of formula (I) wherein R^{13} is 15 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$, U^1 is $-\text{Y}(\text{CH}_2)_r\text{Z}-$ or $-\text{Y}(\text{CH}_2)_r-$, and Y is $-\text{N}(\text{R}^{40})-$ or $-\text{S}-$, may be prepared by reaction of compounds of formula (VIIA)

97

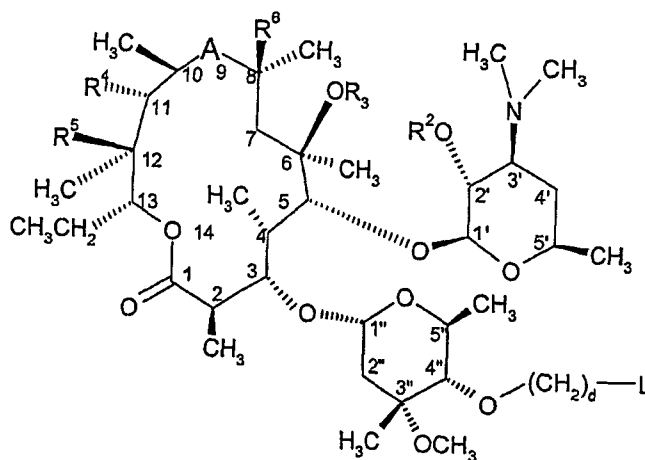


(VIIA)

wherein d is an integer from 2 to 5 and L is a suitable leaving group, with $HU^{1z}R^{14z}$ (VIII) in which Y is $-N(R^{40})-$ or $-S-$.

5

Similarly, compounds of formula (I) wherein R^{13} is $-O(CH_2)_dU^1R^{14}$, U is $-Y(CH_2)_rZ-$ or $-Y(CH_2)_r-$, and Y is $-N(R^{40})-$ or $-S-$, may be prepared by reaction of compounds of formula (VIIB)



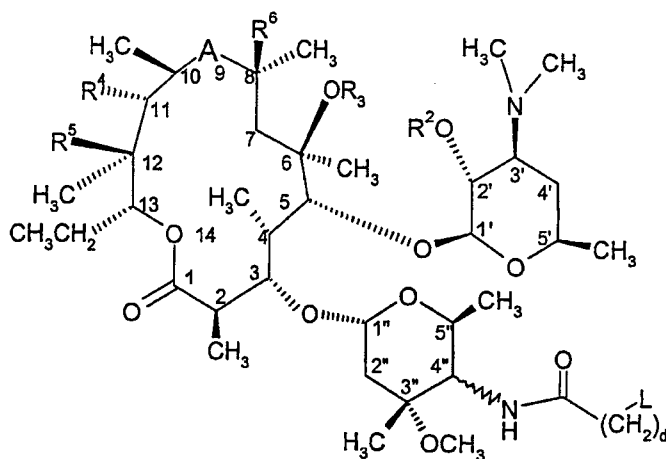
(VIIB)

wherein d is an integer from 2 to 5 and L is a suitable leaving group, with $HU^{1z}R^{14z}$ (VIII) in which Y is $-N(R^{40})-$ or $-S-$.

10

15. Further, compounds of formula (I) wherein R^{13} is $-NHC(O)(CH_2)_dU^1R^{14}$, d is an integer from 2 to 5, U^1 is $-Y(CH_2)_rZ-$ or $-Y(CH_2)_r-$, and Y is $-N(R^{40})-$ or $-S-$, may be prepared by reaction of compounds of formula (VIIC)

12



(VIIC)

wherein d is an integer from 2 to 5 and L is a suitable leaving group, with $HU^{12}R^{14z}$ (VIII) in which Y is $-N(R^{40})-$ or $-S-$.

5

The reaction between (VII), (VIIA), (VIIB) or (VIIC) and (VIII) 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-pyrrolidinone and in the presence of a base, followed, if desired, by removal of the hydroxyl protecting group R^2 and conversion of the $U^{12}R^{14z}$ group to U^1R^{14} . 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 and potassium hydride. Suitable leaving groups for this reaction include halide (e.g. chloride, bromide or iodide) or a sulfonyloxy group (e.g. tosyloxy or methanesulfonyloxy).

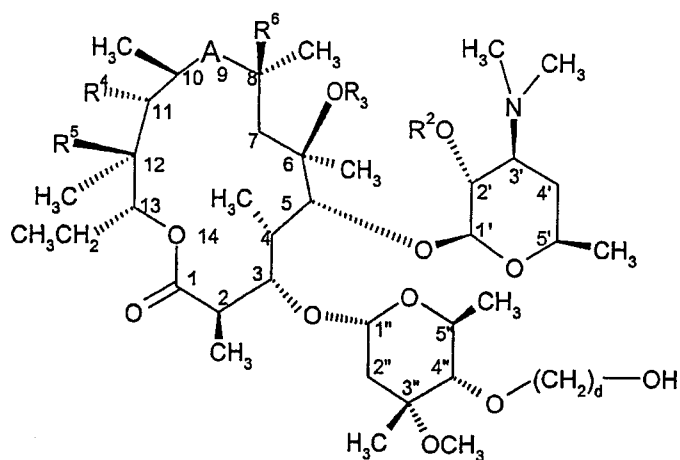
15

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

20

In another embodiment of the invention, compounds of formula (I) wherein R^{13} is $-O(CH_2)_dU^1R^{14}$, U^1 is $-O(CH_2)_rZ-$ or $-O(CH_2)_r-$, may be prepared by reaction of compounds of formula (X)

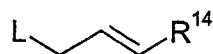
25



(X)

wherein d is an integer from 2 to 5 with a suitable compound of formula $HU^{1z}R^{14z}$ (VIII), for example a compound of formula (XI)

5



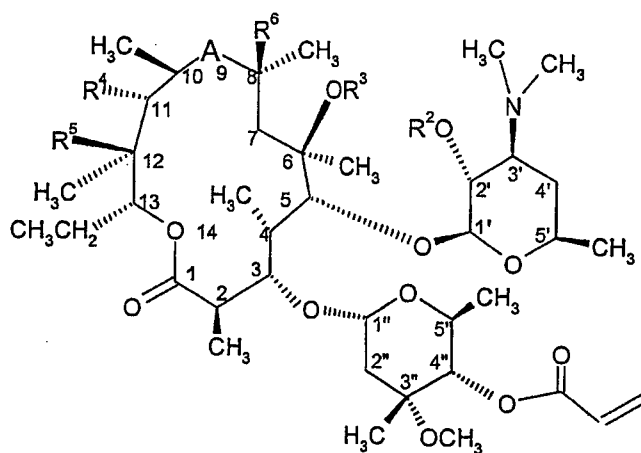
(XI)

in which L is a suitable leaving group, in the presence of a catalyst such as tetrakis(triphenylphosphine) palladium.

10

In a preferred embodiment of the invention, compounds of formula (I) wherein R¹³ is -OC(O)(CH₂)_dU¹R¹⁴, d is 2, U¹ is as above defined and Y is -N(R⁴⁰)- or -S-, may be prepared by Michael reaction of a compound of formula (XII), wherein R² is optionally a hydroxyl protecting group

15



(XII)

with a compound of formula $\text{HU}^{1z}\text{R}^{14z}$ (VIII). The reaction is suitably carried out in a
20 solvent such as dimethylsulfoxide, N,N-dimethylformamide, 1-methyl-pyrrolidinone, 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 $U^{12}R^{14z}$ group to U^1R^{14} . Similarly, compounds of formula (I) wherein

5 R^1 is $-OC(O)(CH_2)_dU^1R^{14}$, d is 2, U^1 is as above defined and Y is $-O-$ may also be prepared by Michael reaction in a solvent such as dimethylsulfoxide, N,N-dimethylformamide, 1-methyl-pyrrolidinone, a halohydrocarbon (e.g. dichloromethane), an ether (e.g. tetrahydrofuran or dimethoxyethane) or acetonitrile, and in the presence of a base.

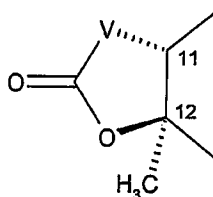
10

Compounds of formula (I) may be converted into other compounds of formula (I). Thus compounds of formula (I) wherein Y is $-S(O)_s-$ and s is 1 or 2 may be prepared by oxidation of the corresponding compound of formula (I) wherein s is 0. The oxidation is preferably carried out using a peracid, e.g. peroxybenzoic acid, followed by treatment with

15 a phosphine, such as triphenylphosphine. The reaction is suitably carried out in an organic solvent such as methylene chloride. Compounds of formula (I) wherein Y is $-N(R^{40})-$ and R^{40} is C_{1-4} alkyl can be prepared from compounds wherein R^{40} is hydrogen by reductive alkylation. Compounds of formula (I) wherein Y is $-N(R^{40})-$ and R^{40} is acetyl or benzoyl can be prepared from compounds wherein R^{40} is hydrogen by acylation.

20

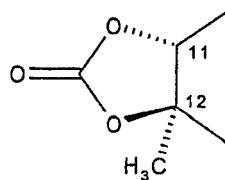
Compounds of formula (II), (IIA) and (IIB), wherein A is $-C(O)-$, $-N(R^7)-CH_2-$ or $-CH(NR^8R^9)-$, R^4 or R^5 are hydroxy or R^4 and R^5 taken together with the intervening atoms form a cyclic group having the following structure:



25 wherein V is a bivalent radical selected from $-O-$ and $-N(R^{17})-$, and R^3 is C_{1-4} alkyl, or C_{3-6} alkenyl optionally substituted by 9- or 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 0 307 177, EP 0 248 279, WO 00/78773 and WO 97/42204.

30

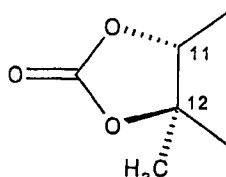
Compounds of formula (II), (IIA), (IIB) and (IIC) wherein A is $-N(CH_3)-CH_2-$, R^4 or R^5 are hydroxy or R^4 and R^5 taken together with the intervening atoms form a cyclic group having the following structure:



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 0 508 699, J.Chem. Res. Synop. (1988, pages 152-153) and US 6 262 030.

5

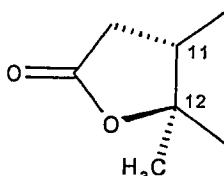
Compounds of formula (II), (IIA) and (IIB), wherein A is $-C(=NR^{10})-$, R^4 or R^5 are hydroxy or R^4 and R^5 taken together with the intervening atoms form a cyclic group having the following structure:



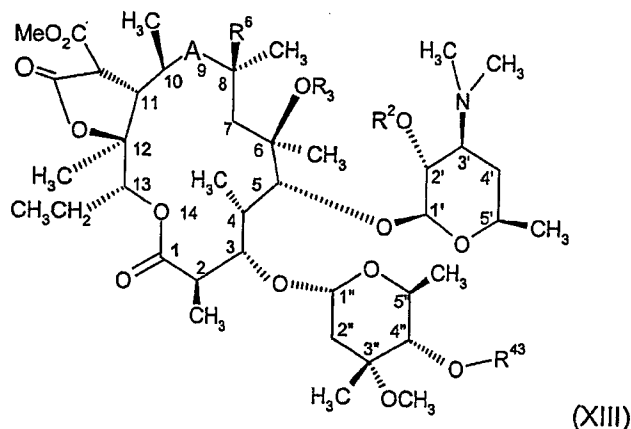
- 10 and R^6 is hydrogen, are known compounds or they may be prepared by analogous methods to those known in the art. Thus they can be prepared according to the procedures described in EP 0 284 203.

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

15



R^6 is hydrogen and R^3 is C_{1-4} alkyl may be prepared by decarboxylation of a compound of formula (XIII), wherein R^{43} is a hydroxy protecting group followed, if required, by removal of the protecting group R^2 or R^{43} .

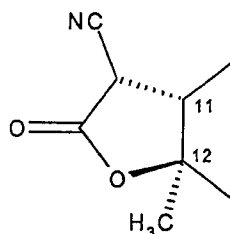


20

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.

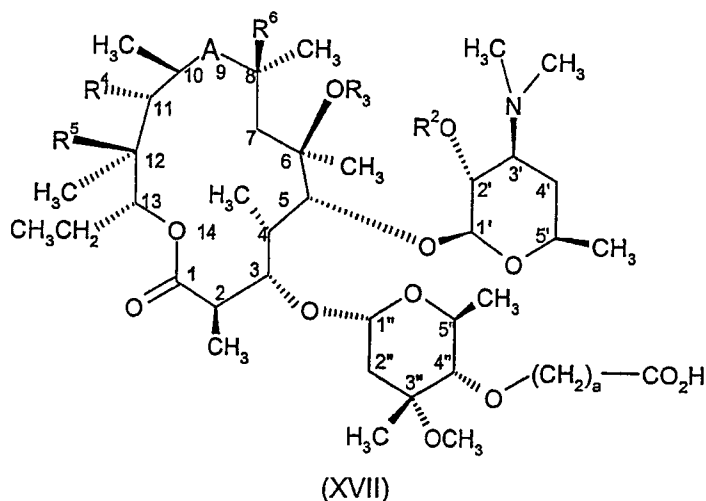
Compounds of formula (II), (IIA), (IIB) and (IIC) wherein A is $-C(O)-$, R^4 and R^5 taken together with the intervening atoms form a cyclic group having the following structure:

25



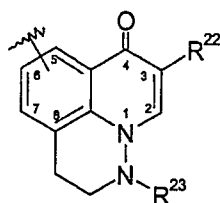
and R^3 is C_{1-4} alkyl may be prepared according to the procedures described in WO 02/50091 and WO 02/50092.

- 5 Compounds of formula (III) and (IIIA) wherein U^1 is $-Y(CH_2)_rN(R^{40})-$ or $-Y(CH_2)_r-$, wherein Y is $-N(R^{40})-$, $-O-$ or $-S-$, may be prepared by reaction of $HU^{1z}R^{14z}$ (VIII), wherein U^{1z} has the meaning defined above with $R^{44}OC(O)(CH_2)_dL$ (XIV) wherein R^{44} is carboxyl protecting group and L is a suitable leaving group, followed by removal of R^{44} . Suitable R^{44} carboxyl protecting groups include t-butyl, allyl or benzyl.
- 10 Compounds of formula (III) and (IIIA) may also be prepared by reaction of $HU^{1z}R^{14z}$ (VIII) with acrylonitrile followed by hydrolysis of the nitrile to the acid, or by reaction of $HU^{1z}R^{14z}$ (VIII) with t-butyl acrylate followed by removal of the t-butyl group.
- 15 Compounds of formula (VIII) wherein U^1 is $-Y(CH_2)_rZ-$ in which Z is $-N(R^{40})-$, $-O-$ or $-S-$, may be prepared by reaction of a compound of formula $R^{14z}L$ (XV), wherein L is a suitable leaving group such as chlorine, fluorine or bromine, with a compound of formula $-Y(CH_2)_rZ-$ (XVI) in which Z is $-N(R^{40})-$, $-O-$ or $-S-$.
- 20 Compounds of formula (I) wherein R^{13} is $-O(CH_2)_dU^1R^{14}$, U^1 is $-Y(CH_2)_rZ-$ or $-Y(CH_2)_r-$, and Y is $-C(O)N(R^{40})-$, may be prepared by reaction of compounds of formula (XVII)



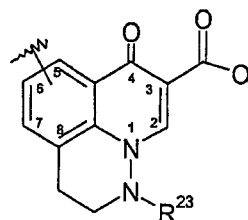
- 25 with a suitable amine compound.

Where, R^{14} is a heterocyclic group having the following structure:

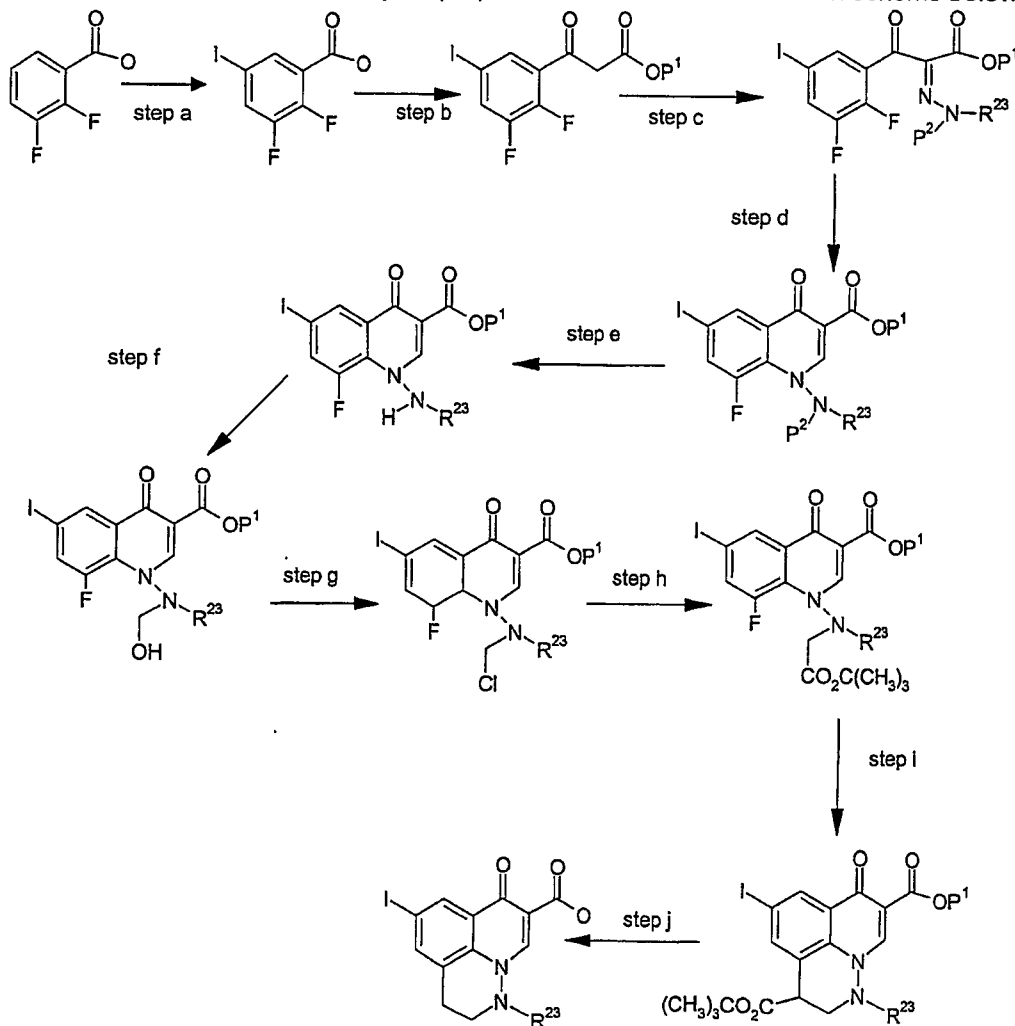


for example

5



the relevant starting material may be prepared as set out in the reaction scheme below:



In the above scheme:

P¹ represents a carboxylic acid protecting group such as alkyl or benzyl,

P² represents an amino protecting group such as tert-butyl-dicarbonate (Boc), and

R²³ represents C₁₋₄alkyl.

5

General guidance in the preparation of cyclised compounds similar to those shown in the scheme about can be obtained from US patent application publication number 2002/0025959, which will be referred to as '959 hereafter.

- 10 Step a may, for example, be performed by N-iodosuccinimide in the presence of trifluoromethane sulfonic acid at from 0°C to room temperature. This process is similar to that described in preparation 19 of '959.

- 15 Preparation of the β-ketoester of step b may, for example, be performed by conversion of the acid product of step a to the corresponding imidazole by treatment with 1,1'-carbonyldiimidazole followed by treatment with the trimethylsilyl ester of ethyl hydrogen malonate in the presence of DBU. This process is similar to that described in preparation 20 in '959.

- 20 Step c may be effected by treatment with a Boc-protected hydrazine, for example, tert-butyl 1-methylhydrazinecarboxylate in tert-butanol, at room temperature to 45°C. See preparation 21 and 33 in '959.

- 25 The cyclisation of step d may, for example, be performed in the presence of a base, such as, sodium hydride in DMF at room temperature. This process is similar to preparation 34 described in '959.

- 30 The deprotection of step e may be performed using common synthetic methods (see Green, T.W. Wutts P.G.M *Protective Groups in Organic Synthesis*, 1999), for example, by treatment with trifluoroacetic acid in DCM (dichloromethane) at room temperature. This process is similar to preparation 35 in '959.

- 35 The condensation of Step f may, for example, be performed by treatment with formaldehyde at an elevated temperature such as about 85°C. This process is similar to preparation 36 in '959.

- 40 Step g conversion of the hydroxy group to an appropriate leaving group such as chloride may, for example, be performed with thionyl chloride in THF at room temperature. This process is similar to preparation 37a in '959.

Step h, displacement may be performed by treatment with a malonate diester anion, for example, di-tert-butylmalonate anion in THF at 0-5°C. This process is similar to preparation 37b in '959.

- 5 The cyclisation of step i may be performed by heating in the presence of an inorganic base, for example, cesium carbonate in DMSO at about 85°C. This process is similar to preparation 38 in '959.

- 10 Step j, hydrolysis and decarboxylation may be performed by initially heating in the presence of an acid, for example, acetic acid or trifluoroacetic acid followed by further decarboxylation by heating in DMSO at about 135-165°C. This process is similar to preparation 39 in '959.

- 15 The product of step j can be subsequently coupled to the further portion of the molecule by methods analogous to those described above.

The carboxylic acid moiety (which ultimately corresponds to R²² in compounds of formula (I)) in the product of step j above can be converted into -C(O)NHR³⁴, -C(O)CH₂NO₂, or -C(O)SO₂R⁷ as required by routine techniques.

20

All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

25

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

- 30 The following abbreviations are used in the text: 9-BBN for 9-borabicyclo[3.3.1]nonane, BOC for *t*-butoxycarbonyl, DBU for 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, DCM for dichloromethane, DMF for *N,N*-dimethylformamide, DMSO for dimethyl sulfoxide, EtOAc for ethyl acetate, EtOH for ethanol, MeCN for acetonitrile, MeOH for methanol, TFA for trifluoroacetic acid, THF for tetrahydrofuran, MgSO₄ for anhydrous magnesium sulphate and Na₂SO₄ for anhydrous sodium sulphate.

35

- 40 In the procedures that follow, reference to an Intermediate or Example by number is typically provided. This is provided merely for assistance to the skilled chemist to identify the starting material used. The starting material may not necessarily have been prepared from the batch referred to. In addition, the preparation of an Example compound is typically presented as a series of individual reaction steps, for example a), b), c), etc. This is also provided merely for assistance to the skilled chemist to identify a suitable sequence of reaction steps to prepare the Example. Although each of the reaction steps

indicated will have been carried out as described, the steps a), b), c), etc. may not have been performed in one continuous sequence from the same batch of starting materials.

5 In the procedures that follow, reference is made to certain compounds being made "using a similar procedure". As is appreciated by those skilled in the art, such analogous processes may involve variations in synthetic procedure, for example in the solvent(s) used for extraction, or in the eluting solvent system used for chromatographic purification.

10 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 and 2'-O-acetyl-azithromycin-11,12-carbonate may be prepared by the procedure described by S. Djokic *et al.* in *J. Chem. Res. (S)* **1988**, 152.

15 Erythromycin A (9E)-oxime may be prepared by the procedure described by R. R. Wilkening in EP 0 508 726 A1.

Erythromycin A (9E) methoxime may be prepared by the procedure described by J.R. Everett *et al.* in *J. Chem. Soc. Perkin 2*, 1989, 11, 1719-1728.

20 6-O-Methyl erythromycin A (9E)-oxime may be prepared by the procedure described by R.A.Dominguez *et al.* in US 2003023053.

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.

2'-O-Acetyl-erythromycin A-(9E)-O-acetyl-oxime may be prepared by the procedure described by J Berge *et. al.* in **WO 2004039822**.

25 2'-O-Acetyl-erythromycin A 11,12-carbonate may be prepared by the procedure described by L. Freidberg *et. al.* in **US 4686207A**.

Erythromycin A-(9E)-O-methoxymethyloxime may be prepared by the procedure described by Gasc, Jean Claude *et al.* in *Journal of Antibiotics.*, **1991**, 44(3), 313-30.

30 Erythromycin A (9E)-O-(1-methoxy-1-methylethyl)-oxime may be prepared by the procedure described by S. Morimoto *et al.* in US 4990602.

Erythromycin A (9E)-O-(2-diethylaminoethyl)-oxime may be prepared by the procedure described by S. Gouin d'Ambrieres *et al.* in US 4349545.

35 (9S)-9-O,11-O-Ethylidene-9-dihydroerythromycin A may be prepared by the procedure described by E. Hunt *et al.* in *J. Antibiotics*, **1989**, 42, 293-298.

Reverse phase HPLC refers to the use of an XTerra MS C18 column with a gradient of MeCN containing 0.1% TFA in water containing 0.1% TFA as eluent.

40 Mass directed automatic preparative HPLC refers to the use of Waters Atlantis dC18 5 micron columns with a gradient of MeCN containing 0.1% HCO₂H in H₂O containing 0.1% HCO₂H as eluent.

Where Example compounds are isolated as salts, these are typically characterised and the stoichiometry determined using proton NMR, for example by considering the chemical shift values, the integrated number of protons, and by assignment of one or more relevant peak(s) from the acid and from the parent base.

5

Intermediate 1: 6-(3-Aminopropyl)-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid hydrochloride

a) Ethyl 3-(dimethylamino)-2-(2-fluoro-5-iodobenzoyl)-2-propenoate

- 10 A stirred suspension of 2-fluoro-5-iodobenzoic acid (28.1 g) in DCM (300 mL) at 20°C was treated with oxalyl chloride (13.9 mL) and DMF (5 drops). After 3 h the clear solution was evaporated and re-evaporated from toluene (2x) under reduced pressure. The acid chloride was re-dissolved in toluene (500 mL) and treated with triethylamine (22.5 mL) and ethyl 3-(dimethylamino)acrylate (19.95 g). After stirring for 1.5 h at 90°C the mixture
15 was filtered and the solution flash chromatographed on silica gel eluting with 40 to 70% EtOAc in light petroleum 40-60°C to give the **title compound** (30.8 g); APCI *m/z* 392.1 [M+H]⁺.

b) Ethyl 3-(2,2-dimethylhydrazino)-2-(2-fluoro-5-iodobenzoyl)-2-propenoate

- 20 A stirred suspension of **Intermediate 1a** (28.2 g) in EtOH (300 mL) was treated with 1,1-dimethylhydrazine (4.76 mL). After stirring overnight the clear solution was evaporated under reduced pressure to give the **title compound** (29.6 g); APCI *m/z* 407.0 [M+H]⁺.

c) Ethyl 1-(dimethylamino)-6-iodo-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylate

- 25 A mixture of **Intermediate 1b** (28.5 g) and potassium carbonate (14.5 g) in DMF (300 mL) was stirred at 100°C for 1 h and then cooled to 20°C. The mixture was poured into water, the solid filtered off, washed with water and dried to give the **title compound** (22.8 g); APCI *m/z* 387.0 [M+H]⁺.

d) 1-(Dimethylamino)-6-iodo-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid

- 30 **Intermediate 1c** (12.8 g) was suspended in EtOH (130 mL) and treated with 1N aqueous sodium hydroxide (49.7 mL). The mixture was stirred overnight, diluted with 50% aqueous EtOH (200 mL) and heated at 50°C for 4 h to complete the hydrolysis. The solution was evaporated under reduced pressure to ca. 200 mL and then acidified. The
35 solid was filtered off, washed with water and dried to give the **title compound** (11g); APCI *m/z* 359.0 [M+H]⁺.

e) 6-(3-*t*-Butoxycarbonylamino)propyn-1-yl)-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid

- 40 A stirred suspension of **Intermediate 1d** (20.46 g) and copper (I) iodide (1.08 g) in triethylamine (260 mL) and MeCN (380 mL) was degassed and covered with argon. After 15 min *N*-*t*-butoxycarbonylpropargylamine (Casara et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1

1985; 2201-2208) (10.6 g) and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II) (1.26 g) were added. After 30 min the mixture was evaporated under reduced pressure and redissolved in aqueous potassium carbonate (16 g in 300 mL). The mixture was washed with diethyl ether (3x), filtered and acidified with citric acid. The solid was filtered off, washed with
5 water and dried to give the **title compound** (16.5 g); APCI m/z 386.0 $[M+H]^+$.

f) 6-(3-*t*-Butoxycarbonylamino)propyl)-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid

A solution of **Intermediate 1e** (17.26 g) and sodium hydroxide (2.7 g) in MeOH (150 mL)
10 and water (300 mL) was treated with 10% palladium on carbon (1 g) and hydrogenated at room temperature and atmospheric pressure overnight. The reaction mixture was filtered, acidified with citric acid, the solid filtered off, washed with water and dried to give the **title compound** (16.2 g); APCI m/z 390.0 $[M+H]^+$.

g) 6-(3-Aminopropyl)-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid hydrochloride

A solution of **Intermediate 1f** (16.2 g) in DCM (500 mL) at 20°C was treated with 4M HCl in 1,4-dioxan (100 mL). After 1.5 h the solid was filtered off, washed with acetone and dried to yield the **title compound** (13.5 g); δ_H (250 MHz; DMSO- d_6) 1.94 (2H, m), 2.85
20 (4H, m), 2.97 (6H, s), 7.87 (1H, dd, $J = 1.8$ & 8.8 Hz), 8.01 (3H, s), 8.20 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 9.28 (1H, s), APCI m/z 290.2 $[M+H]^+$.

Intermediate 2: 6-(3-Aminopropyl)-1-(morpholin-4-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid hydrochloride

25

a) Ethyl 3-(dimethylamino)-2-[[5-(3-*t*-butoxycarbonylamino)propyn-1-yl]-2-fluorobenzoyl]-2-propenoate

A stirred suspension of **Intermediate 1a** (2.64 g) and copper (I) iodide (0.129 g) in triethylamine (30 mL) and MeCN (60 mL) was degassed and covered with argon. After 15
30 min N-*t*-butoxycarbonylpropargylamine (1.58 g) and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II) (0.150 g) were added. After 30 min the mixture was evaporated under reduced pressure and redissolved in EtOAc. The mixture was washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution, water (2x), dried (Na₂SO₄) and evaporated under reduced pressure. The residue was flash
35 chromatographed on silica gel eluting with 10 to 40% EtOAc in DCM to give the **title compound**, (2.97 g); APCI m/z 419.2 $[M+H]^+$.

b) Ethyl 3-(dimethylamino)-2-[5-(3-*t*-butoxycarbonylamino)propyl]-2-fluorobenzoyl]-2-propenoate

40 A solution of **Intermediate 2a** (3.97 g) in DCM (100 mL) was treated with 10% palladium on carbon (0.200 g). After 10 sec the solution was filtered and the catalyst replaced (0.300 g). The mixture was hydrogenated at room temperature and atmospheric pressure

for 2 h, filtered and evaporated under reduced pressure to give the **title compound** (3.71 g); APCI m/z 423.3 $[M+H]^+$.

5 **c) Ethyl 6-(3-*t*-butoxycarbonylaminopropyl)-1-(morpholin-4-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylate**

A mixture of **Intermediate 2b** (0.570 g) and potassium carbonate (0.224 g) in DMF (10 mL) was stirred at 100°C for 1 h and then cooled to 20°C. The mixture was diluted with EtOAc, washed with water (2x) and a solid crystallised out. The solid was filtered off, washed with EtOAc and dried to give the **title compound** (0.445 g); APCI m/z 460.2 $[M+H]^+$.

d) 6-(3-*t*-Butoxycarbonylaminopropyl)-1-(morpholin-4-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid

15 **Intermediate 2c** (0.439 g) was suspended in THF (5 mL) and treated with 1N aqueous sodium hydroxide (1.43 mL) and water (5 mL). The mixture was stirred overnight. The solution was evaporated under reduced pressure to ca 5 mL and then acidified with citric acid. The solid was filtered off, washed with water and dried to give the **title compound** (0.308 g); APCI m/z 432.0 $[M+H]^+$.

20 **e) 6-(3-Aminopropyl)-1-(morpholin-4-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid hydrochloride**

A solution of **Intermediate 2d** (0.384 g) in DCM (5 mL) at 20°C was treated with 4M HCl in 1,4-dioxan (5 mL). After 1.5h the mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was triturated with acetone. The solid was filtered off, washed with acetone and dried to yield the **title compound** (0.325 g); APCI m/z 332.0 $[M+H]^+$.

Intermediate 3: 6-(3-Aminopropyl)-1-(methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid trifluoroacetate

30 **a) Ethyl 3-(2-*t*-butoxycarbonyl-2-methylhydrazino)-2-(5-[3-*t*-butoxycarbonylaminopropyl)-2-fluorobenzoyl]-2-propenoate**

A stirred suspension of **Intermediate 1a** (0.839 g) in EtOH (10 mL) was treated with 1-*t*-butoxycarbonyl-1-methylhydrazine (0.320 g) (W. P. Malachowski *et al.*, J. Org. Chem., 67(25), 2002, 8962-9). After stirring overnight the clear solution was evaporated under reduced pressure to give the **title compound** (1.03 g); APCI m/z 524.3 $[M+H]^+$.

b) Ethyl 6-(3-*t*-butoxycarbonylaminopropyl)-1-(*N*-*t*-butoxycarbonyl-*N*-methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylate

40 A mixture of **Intermediate 3a** (1.0 g) and potassium carbonate (0.412 g) in DMF (10 mL) was stirred at 100°C for 1 h and then cooled to 20°C. The mixture was diluted with EtOAc and acidified with citric acid, washed with water (2x) saturated brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated under reduced pressure. The residue was flash chromatographed on silica

gel eluting with 0 to 5% MeOH in DCM to give the **title compound** (0.79g); APCI m/z 504.2 $[M+H]^+$.

5 **c) 6-(3-*t*-Butoxycarbonylamino)propyl)-1-(*N*-*t*-butoxycarbonyl-*N*-methyamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid**

Intermediate 3b (0.78 g) was suspended in THF (10 mL) and treated with 1N aqueous sodium hydroxide (2.33 mL). The mixture was stirred overnight, diluted with 50% aqueous EtOH (5 mL) and heated at 50°C for 1 h to complete the hydrolysis. The solution was evaporated under reduced pressure to ca 10 mL and then acidified with citric acid.
10 The mixture was extracted with DCM (2x). The combined extracts were dried (Na_2SO_4) and evaporated under reduced pressure to give the **title compound** (0.71g); APCI m/z 476.2 $[M+H]^+$.

15 **d) 6-(3-Aminopropyl)-1-(methyamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid trifluoroacetate**

A solution of **Intermediate 3c** (0.71 g) in DCM (5 mL) at 20°C was treated with TFA (3 mL). After 1 h toluene (5 mL) was added and the solution evaporated under reduced pressure. Re-evaporation from DCM (2x) and trituration with ether gave the **title compound** as a solid (0.57 g); APCI m/z 276.1 $[M+H]^+$.

20

Intermediate 4: 4"-O-Propenoylerythromycin A (9E)-oxime

a) 2'-O-Acetylerythromycin A (9E)-acetyloxime

A solution of erythromycin A (9E)-oxime (8.5 g) in DCM (130 mL) was treated with sodium bicarbonate (2.09 g) followed by acetic anhydride (2.35 mL). After stirring overnight at room temperature the mixture was diluted with DCM and washed with water. The organic layer was separated, dried and evaporated under reduced pressure. The crude product was taken up in EtOAc and rewashed with saturated aqueous sodium bicarbonate. The organic layer was separated, dried and evaporated under reduced pressure to yield the **title compound** as a solid; ESMS m/z 833.6 $[M+H]^+$.
25
30

b) 2'-O-Acetyl-4"-O-propenoyl erythromycin A (9E)- acetyloxime

A mixture of **Intermediate 4a** (8 g), triethylamine (4 mL) and 3-chloropropionyl chloride (1.37 mL) in toluene (200 mL) was stirred at 20°C for 20 h. The reaction mixture was concentrated by evaporation under reduced pressure then partitioned between a saturated solution of NH_4Cl and EtOAc. The organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash-chromatography 0-10% (9:1 MeOH/20 M NH_3) in DCM affording the **title compound** (4.0 g); ESMS m/z 887.6 $[M+H]^+$.
35
40

c) 4"-O-Propenoylerythromycin A (9E)-oxime

Intermediate 4b (4.0 g) was dissolved in MeOH (200 mL) and stirred at 55°C for 20 h, then at room temperature for 72 h. The solvent was evaporated under reduced pressure affording the **title compound** (3.53 g); ESMS m/z 803.5 $[M+H]^+$.

5 **Intermediate 5: 4''-O-Propenoyl erythromycin A (9E)-methoxime**

a) 2'-O-Acetylerythromycin A (9E)-methoxime

A solution of erythromycin A (9E) methoxime (5.7 g) in DCM (70 mL) was treated with triethylamine (2.25 mL) followed by acetic anhydride (1.18 mL). After stirring overnight at
10 room temperature the mixture was diluted with DCM and washed with aqueous sodium bicarbonate. The organic layer was separated, dried and evaporated to yield the **title compound** as a solid; ESMS m/z 805.8 $[M+H]^+$.

b) 2'-O-Acetyl-4''-O-propenoyl erythromycin A (9E)-methoxime

15 Using a similar procedure to that described in **Example 4b**, **Intermediate 5a** (5.3 g) gave the **title compound** as a white solid; ESMS m/z 859.8 $[M+H]^+$.

c) 4''-O-Propenoyl erythromycin A (9E)-methoxime

20 Using a similar procedure to that described in **Example 4c**, **Intermediate 5b** (4.17 g) gave the **title compound** as a white solid; ESMS m/z 817.6 $[M+H]^+$.

Intermediate 6: 4''-O-Propenoyl-6-O-methyl-erythromycin A (9E)-oxime

a) 2'-O-Acetyl-6-O-methyl-erythromycin A (9E)-acetyloxime

25 A solution of 6-O-methyl-erythromycin A oxime (0.995 g) in DCM (15 mL) was treated with sodium bicarbonate (0.24 g) followed by acetic anhydride (0.27 mL). After stirring overnight at room temperature the mixture was diluted with DCM and washed with aqueous sodium bicarbonate. The organic layer was separated, dried and evaporated to
30 yield the **title compound** as a solid. ESMS m/z 847.5 $[M+H]^+$.

b) 2'-O-Acetyl-4''-O-propenoyl-6-O-methyl-erythromycin A (9E)-acetyloxime

Using a similar procedure to that described in **Example 4b**, **Intermediate 6a** (1.1 g) gave the **title compound** as a white solid. ESMS m/z 901.6 $[M+H]^+$.

35 **c) 4''-O-Propenoyl-6-O-methyl-erythromycin A (9E)-oxime**

Using a similar procedure to that described in **Example 4c**, **Intermediate 6b** (0.715 g) gave the **title compound** as a white solid. ESMS m/z 817.5 $[MH^+]$.

Intermediate 7: 2'-Acetyl-4''-O-propenoyl-6-O-methyl-erythromycin A

40

A solution of 2'-acetyl-6-O-methyl-erythromycin A (218.05 g, 0.276 mol) dissolved in toluene (2 L) and triethylamine (115 mL, 0.828 mol) was treated dropwise with

3-chloropropionyl chloride (40 mL, 0.414 mol). The temperature temporarily rose to 40°C. After stirring at room temperature for 16 h some starting material remained. Further portions of triethylamine (20 mL) and 3-chloropropionyl chloride (7 mL) were added and stirring was continued for a further 1 h. The mixture was partitioned between DCM and saturated ammonium chloride solution (prone to emulsions which can be separated by the addition of some chloroform). The organic layer was separated and the aqueous layer extracted with chloroform (x 4). The combined organics were dried and evaporated to yield the **title compound** as a white solid (208 g); ESMS m/z 844.8 $[M+H]^+$.

10 **Intermediate 8: 4''-O-propenoyl-6-O-methyl-erythromycin A**

A suspension of **Intermediate 7** (191 g) in methanol (1.8 L) was stirred at 55°C. After 48 h the mixture was cooled in an ice bath and the solid formed was filtered and dried to yield the **title compound** as a white solid (143.6 g); ESMS m/z 802.8 $[M+H]^+$.

15 **Intermediate 9: 2'-O-Acetyl-4''-O-propenoyl-azithromycin-11,12-carbonate**

A solution of 2'-O-acetyl-azithromycin-11,12-carbonate (51.4 g) in toluene (190 mL) was stirred at 0°C under an argon atmosphere. To this solution triethylamine (26.2 mL) was added followed by 3-chloro-propionyl chloride (7.24 mL) in toluene (10 mL) dropwise over a period of 30 minutes. After 30 minutes further triethylamine (6.5 mL) was added followed by 3-chloro-propionyl chloride (5.0 mL) in toluene (5 mL) dropwise over a period of 20 minutes. The solution was treated with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (200 mL), the phases separated and the aqueous phase extracted with toluene (200 mL and 100 mL). The combined organic phases were washed with water and brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in acetonitrile (150 mL), the **title compound** crystallised as a white solid (29.7 g); ESMS m/z 871.6 $[M+H]^+$. A second crop of impure material (4.5 g) was obtained by concentration of the mother liquors.

30 **Intermediate 10: 4''-O-Propenoyl-azithromycin-11,12-carbonate**

A solution of **Intermediate 9** (11.0 g) in MeOH (200 mL) was stirred at room temperature for 48h. The solvent was evaporated under reduced pressure affording the **title compound** (9.81 g); δ_H (500 MHz) 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), 1.70-1.56 (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), 1.08-1.06 (2d, 6H), 0.93 (m, 6H); ESMS m/z 829.1 $[M+H]^+$.

Intermediate 11: 6-(2-Aminoethylsufanyl)-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-[1,7]-naphthyridine-3-carboxylic acid hydrochloride salt

5 **a) 2-[1-(2,5-Dichloropyridin-4-yl)methanoyl]-3-dimethylaminoacrylic acid ethyl ester**

A stirred suspension of 2,5-dichloroisonicotinic acid (1.49 g) in DCM (20 mL) was treated with oxalyl chloride (1 mL) and dimethylformamide (1 drop). After 1 h the clear solution was evaporated and re-evaporated from toluene (2x). The acid chloride was re-dissolved in toluene (50 mL) and treated with triethylamine (1.62 mL) and ethyl 3-(dimethylamino)acrylate (1.44 g). After stirring for 1.5 h at 90°C the mixture cooled, filtered and purified by chromatography (silica gel, 50-70% EtOAc in petroleum ether [b.p. 40-60°C]) to give the **title compound** as a yellow gum (2.3 g); APCIMS m/z 317.0, 319.0, 321.0 $[M+H]^+$.

15 **b) 2-[1-(2,5-Dichloropyridin-4-yl)methanoyl] 3-(2,2-dimethylhydrazino) acrylic acid ethyl ester**

A stirred solution of **Intermediate 11a** (2.3 g) in ethanol (25 mL) was treated with 1,1-dimethylhydrazine (0.61 mL). After 2h the solution was evaporated to give the **title compound** as a yellow gum (2.38 g); ESMS m/z 332.1, 334.1, 336.1 $[M+H]^+$.

20 **c) 6-Chloro-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-[1,7]-naphthyridine-3-carboxylic acid ethyl ester**

A mixture of **Intermediate 11b** (0.538 g) and potassium carbonate (0.336 g) in dimethylformamide (5 mL) was stirred at 100°C for 3 h and then cooled to room temperature. The mixture was poured into 1% citric acid, the solid filtered off, washed with water and dried to give the **title compound** as a yellow solid (0.295 g); APCIMS m/z 296.0, 298.0 $[M+H]^+$.

30 **d) 6-(2-*tert*-Butylcarbonylaminoethylsufanyl)-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-[1,7]-naphthyridine-3-carboxylic acid ethyl ester**

A solution of **Intermediate 11c** (0.285 g) in *N,N*-dimethylformamide (5 mL) was treated with potassium carbonate (0.200 g) and *tert*-butyl *N*-(2-mercaptoethyl)-carbamate (0.2 mL). The mixture was stirred at 50°C for 1.5 h and then at 70°C overnight. Further *tert*-butyl *N*-(2-mercaptoethyl)-carbamate (0.2 mL) was added and heating continued for 4h. The mixture was cooled, poured into water and extracted with DCM. The DCM extracts were dried ($MgSO_4$) evaporated, and the residue chromatographed (silica gel, 0-5% methanol in DCM) to give the **title compound** as a yellow solid (0.309 g); ESMS m/z 437.1 $[M+H]^+$.

40 **e) 6-(2-*tert*-Butylcarbonylaminoethylsufanyl)-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-[1,7]-naphthyridine-3-carboxylic acid**

Intermediate 11d (0.306 g) in ethanol (33 mL) was treated with 1M NaOH (1.05 mL) and the solution stirred for 30 min. Water (5 mL) was added and the solution stirred overnight. The ethanol was evaporated and the aqueous acidified with 5% citric acid solution. The solid was filtered off, washed with water and dried to give the **title compound** as a yellow solid (0.280 mg); APCIMS m/z 409.2 $[M+H]^+$.

f) 6-(2-Aminoethylsufanyl)-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-[1,7]-naphthyridine-3-carboxylic acid hydrochloride salt
Intermediate 11e (0.280 g) in DCM (5 mL) was treated with 4M HCl in 1,4-dioxan (5 mL). After 2 h the solid was filtered off, washed with acetone and dried to give the **title compound** as a yellow solid (0.214 g); APCIMS m/z 309.1 $[M+H]^+$.

Intermediate 12: 7-(2-Aminoethoxy)-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid hydrochloride salt

a) 4-Acetoxy-2-fluorobenzoic acid

A stirred mixture of 2-fluoro-4-hydroxybenzoic acid (5 g) (G.W.Gray *et al.* Mol.Cryst.Liq.Cryst. 67,1981,1-24), 4-dimethylaminopyridine (0.010 g) and triethylamine (11 mL) in DCM (100 mL) was treated with acetic anhydride (6.35 mL). After 2 h the solution was evaporated and the residue redissolved in EtOAc, washed with 5% citric acid, water (3x), dried (Na_2SO_4) and evaporated to give the **title compound** as a white solid (4.92 g); APCI m/z 199.1 $[M+H]^+$.

b) Ethyl 3-(dimethylamino)-2-(2-fluoro-4-acetoxybenzoyl)-2-propenoate

A stirred solution of **Intermediate 12a** (4.91 g) in DCM (80 mL) was treated with oxalyl chloride (3.25 mL) and dimethylformamide (2 drops). After 2 h the clear solution was evaporated and re-evaporated from DCM (2x). The acid chloride was re-dissolved in toluene (100 mL) and treated with triethylamine (5.17 mL) and ethyl 3-(dimethylamino)acrylate (4.13 g). After stirring for 2 h at 90°C the mixture was cooled, filtered and the solution flash chromatographed (silica gel 40 to 100% EtOAc in petroleum ether [b.p. 40-60°C]) to give the **title compound** as a white solid (4.3 g); APCI m/z 324.0 $[M+H]^+$.

c) Ethyl 1-dimethylamino-7-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylate

A solution of **Intermediate 12b** (1.77 g) in EtOH (20 mL) was treated with 1,1-dimethylhydrazine (2.08 mL) and stood for 2 h. The solution was evaporated and the residue redissolved in dimethylformamide (20 mL), treated with potassium carbonate (1.51 g) and stirred at 100°C for 1 h. The mixture was cooled, filtered, evaporated to low volume and poured into 5% citric acid. The **title compound** was filtered off, washed with water and dried to give a white solid (1.09 g); APCI m/z 277.0 $[M+H]^+$.

d) Ethyl 7-(2-*t*-butoxycarbonylaminoethoxy)-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylate

- A stirred mixture of **Intermediate 12c** (1.09 g) *t*-butyl 2-hydroxyethylcarbamate (0.67 mL) and triphenylphosphine (1.35 g) in dry THF (20 mL) under argon was treated with diisopropyl azodicarboxylate (1 mL) and stirred overnight. The solution was evaporated and the residue redissolved in EtOAc. Washed with 5% sodium carbonate solution (2x), water (2x), dried (Na₂SO₄), evaporated and flash chromatographed (silica gel 30 to 50% EtOAc in DCM then 5% methanol in DCM) to give the **title compound** as a white solid (1.5 g); APCI *m/z* 420.3 [M+H]⁺.

10 **e) 7-(2-*t*-Butoxycarbonylaminoethoxy)-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid**

- Intermediate 12d** (1.5 g) was suspended in methanol (10 mL) and treated with 1N aqueous sodium hydroxide (5.4 mL). The mixture was stirred overnight. The solution was evaporated to low volume, acidified with 5% citric acid and extracted with DCM (2x). The combined extracts were washed with water (2x) dried (Na₂SO₄) and evaporated to give the **title compound** as a white solid (1.27 g); APCI *m/z* 392.2 [M+H]⁺.

f) 7-(2-Aminoethoxy)-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

- 20 A solution of **Intermediate 12e** (1.27 g) in DCM (10 mL) was treated with 4M HCl in 1,4-dioxan (5 mL). After 2 h the solid was filtered off, washed with acetone and dried to give the **title compound** as a white solid (1 g); APCI *m/z* 292.2 [M+H]⁺.

Intermediate 13: 4''-O-Propenoyl-azithromycin

- 25 To a solution of **Intermediate 10** (24.9 g) in acetonitrile (500 mL), a saturated aqueous solution of potassium carbonate (250 mL) was added. The resulting mixture was heated to 80°C for 18 h. The mixture was cooled and the phases separated. The organic phase was concentrated by evaporation under reduced pressure and the residue taken up in EtOAc (500 mL) and washed with water (2 x 25 mL). The organic phase was dried (Na₂SO₄),
30 filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was crystallised from diethyl ether (100 mL) and light petroleum [bp 40-60°] (100 mL) affording the **title compound** (12.6 g) as a white solid; ESMS *m/z* 803.9 [M+H]⁺.

Intermediate 14: 9-(3-Aminopropyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,3,4]oxadiazino[6,5,4-*i*]quinoline-6-carboxylic acid hydrochloride

35 **a) Ethyl 3-(dimethylamino)-2-(2,3-difluoro-5-iodobenzoyl)-2-propenoate**

- A stirred suspension of 2,3-difluoro-5-iodobenzoic acid (Pharmacia & Upjohn Company patent WO 02/04445 p90) (2.84 g) in DCM (50 mL) was treated with oxalyl chloride (1.3 mL) and dimethylformamide (2 drops). After 1.5 h the clear solution was evaporated and re-evaporated from toluene (2x). The acid chloride was dissolved in toluene (50 mL) and treated with triethylamine (2.1 mL) and ethyl 3-(dimethylamino)acrylate (1.86 g). After stirring for 2 h at 90°C the mixture was cooled, filtered and the solution chromatographed

on silica gel eluting with 0% to 70% EtOAc in hexane to give the **title compound** as a yellow solid (3.05 g); ESMS m/z 410.1 $[M+H]^+$.

b) Ethyl 1-(tert-butoxycarbonyl-methylamino)-8-fluoro-6-iodo-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylate

A stirred solution of **Intermediate 14a** (2.2 g) in ethanol (27 mL) was treated with 1-tert-butoxycarbonyl-1-methylhydrazine (0.865 g). After 1.5 h the clear solution was evaporated and chromatographed on silica gel eluting with 0% to 30% EtOAc in hexane to give the **title compound** as a white solid (3 g); APCI m/z 491.2 $[M+H]^+$.

c) Ethyl 8-fluoro-6-iodo-1-methylamino-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinoline carboxylate

A solution of **Intermediate 14b** (0.333 g) in DCM (2 mL) and TFA (4 mL) was kept for 1 h and then concentrated. The residue was chromatographed on silica gel eluting with 0-5% (9:1 methanol/20M aq. ammonia) in DCM to give the **title compound** as a white solid (0.27 g); ESMS m/z 391.2 $[M+H]^+$.

d) Ethyl 8-fluoro-1-[(hydroxymethyl)(methyl)amino]-6-iodo-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylate

A suspension of **Intermediate 14c** (2.76 g) and paraformaldehyde (9.37 g) in water (350 mL) was refluxed for 16 h then allowed to cool. The mixture was extracted with chloroform, the organic phase was washed with water then dried ($MgSO_4$) and concentrated to give the **title compound** as a white solid (2.1 g); ESMS m/z 421.2 $[M+H]^+$.

e) Ethyl 9-iodo-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,3,4]oxadiazino[6,5,4-ij]quinoline-6-carboxylate

A suspension of **Intermediate 14d** (0.21 g) in THF (35 mL) was heated quickly to reflux (<5 min). Tetrabutylammonium fluoride (1.1 mL of 1.0M solution in THF) was added as quickly as possible via syringe and the mixture was heated at reflux for 20 min. The reaction mixture was poured into saturated sodium bicarbonate solution and the product extracted into EtOAc. The combined extracts were washed with brine then dried ($MgSO_4$) and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel eluting with 0-5% (9:1 methanol/20M aq. ammonia) in DCM to give the **title compound** as a white solid (0.07g); ESMS m/z 401.2 $[M+H]^+$.

f) Ethyl 9-[3-(tert-butoxycarbonylamino)prop-2-yn-1-yl]-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,3,4]oxadiazino[6,5,4-ij]quinoline-6-carboxylate

A stirred suspension of **Intermediate 14e** (0.54 g) and copper (I) iodide (0.028 g) in triethylamine (6.5 mL) and acetonitrile (13 mL) was degassed with argon at 50°C. After 20 mins *N*-t-butoxycarbonylpropargylamine (0.35 g) and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II) (0.028 g) were added and the brown suspension was stirred at 50°C. After 15 min the mixture was evaporated and the residue

was chromatographed on silica gel eluting with 0-3% (9:1 20M aq. ammonia/methanol) in DCM to give the **title compound** as a beige solid (0.58 g); ESMS m/z 428.4 $[M+H]^+$.

g) Ethyl 9-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)propyl]-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,3,4]oxadiazino[6,5,4-*ij*]quinoline-6-carboxylate

- 5 A solution of **Intermediate 14f** (0.58 g) in DCM (20 mL) was treated with 10% palladium on carbon (0.5 g) and hydrogenated at room temperature and atmospheric pressure overnight. The reaction mixture was filtered through celite and the solution was chromatographed on silica gel eluting with 0-10% (9:1 methanol/20M aq. ammonia) in
10 DCM to give the **title compound** as a pale yellow solid (0.185 g); ESMS m/z 432.4 $[M+H]^+$.

h) 9-(3-aminopropyl)-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,3,4]oxadiazino[6,5,4-*ij*]quinoline-6-carboxylic acid hydrochloride

- 15 A solution of **Intermediate 14g** (0.17 g) in dioxan (4 mL) was treated with 2M aqueous hydrogen chloride (5 mL). The reaction mixture was heated to 50°C overnight then concentrated to yield the **title compound** as a pale yellow solid (0.34 g); ESMS m/z 319.3 $[M+H]^+$.

20 **Intermediate 15: 6-(2-Aminoethylsulfanyl)-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid trifluoroacetate salt**

a) Ethyl 2-[(2,5-difluorophenyl)carbonyl]-3-(dimethylamino)-2-propenoate

- 25 A solution of 2,5-difluorobenzoyl chloride (5.26 g, 29.8 mmol) in toluene (100 mL) was treated with ethyl-3-(dimethylamino)-2-propenoate (5.27 g, 36.8 mmol), followed by triethylamine (5.9 mL, 42.5 mmol). The mixture was stirred at 90°C for 6.5 h then allowed to cool, and the precipitate removed by filtration. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a residue which was purified by flash chromatography (silica gel, 50-100% diethyl ether in petroleum ether [b.p. 40-60°C]) to give the **title compound** as a
30 yellow oil (0.95 g); ESMS m/z 284.4 $[M+H]^+$.

b) Ethyl 2-[(2,5-difluorophenyl)carbonyl]-3-(2,2-dimethylhydrazino)-2-propenoate

- A stirred solution of **Intermediate 15a** (0.93 g, 3.28 mmol) in ethanol (10 mL) was treated with 1,1-dimethylhydrazine (0.27 mL, 3.61 mmol). After 2 h a further aliquot of 1,1-dimethylhydrazine (0.05 mL, 0.66 mmol) was added, and stirring continued for another 25
35 min. The mixture was concentrated under reduced pressure to give the **title compound** as a yellow oil (1.01 g); ESMS m/z 299.1 $[M+H]^+$.

c) Ethyl 1-(dimethylamino)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylate

- 40 A mixture of **Intermediate 15b** (0.98 g, 3.28 mmol) and potassium carbonate (0.68 g, 4.92 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (10 mL) was stirred at 100°C for 55 min and then cooled. The mixture was treated with water, the solid filtered off, washed with water then

dried *in vacuo* to give the **title compound** as a pale yellow solid (0.63 g); ESMS m/z 279.2 $[M+H]^+$.

5 **d) 6-(2-*tert*-Butoxycarbonylamino-ethylsulfanyl)-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester**

A mixture of **Intermediate 15c** (1.00 g, 3.60 mmol), and potassium carbonate (0.99 g, 7.16 mmol) in dimethyl sulfoxide (18 mL) was treated with *tert*-butyl *N*-(2-mercaptoethyl)-carbamate (1.3 mL, 7.7 mmol) and heated to 70°C. After 21 h the mixture was allowed to cool to room temperature then diluted with water and extracted with EtOAc. The organic
10 extracts were combined, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated under reduced pressure to give a residue which was purified by flash chromatography (silica gel, 20-100% EtOAc in petroleum ether [b.p. 40-60°C]) to give the **title compound** as a white solid (1.08 g); ESMS m/z 436.2 $[M+H]^+$.

15 **e) 6-(2-*tert*-Butoxycarbonylamino-ethylsulfanyl)-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid**

Intermediate 15d (1.07 g, 2.46 mmol) was dissolved in THF (16 mL) and treated with 0.2N aqueous sodium hydroxide (15 mL). The solution was stirred for 18.5 h then concentrated under reduced pressure to give a residue which was taken up in water and
20 treated with excess solid carbon dioxide. The resulting precipitate was removed by filtration and dried *in vacuo* to give the **title compound** as a white solid (0.92 g); ESMS m/z 408.2 $[M+H]^+$.

25 **f) 6-(2-Aminoethylsulfanyl)-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid trifluoroacetate salt**

Intermediate 15e (0.90 g, 2.21 mmol) was dissolved in DCM (20 mL) and treated with TFA (8 mL). After stirring for 30 min the mixture was concentrated under reduced pressure. Toluene, and DCM were added to the residue and the mixture concentrated under reduced pressure. The resulting residue was triturated with diethyl ether then dried
30 *in vacuo* to give the **title compound** as a white solid (0.92 g); ESMS m/z 308.1 $[M+H]^+$.

Intermediate 16: 4"-O-Propenoyl-erythromycin A-(9E)-oxime-11,12-carbonate

(a) 2'-O-acetyl-erythromycin A-(9E)-O-acetyl-oxime-11,12-carbonate

35 To an ice cooled solution of **Intermediate 4a** (4.64 g, 5.57 mmol) and pyridine (4.50 mL, 55.8 mmol) in DCM (40 mL) was added triphosgene (1.65 g, 5.57 mmol). The mixture was stirred for 2.5 h then further triphosgene (0.55 g, 1.86 mmol) added. Stirring was continued for 50 min then the mixture concentrated under reduced pressure to give a residue which was taken up in EtOAc and washed with a saturated sodium hydrogen
40 carbonate solution. The organic layer was dried (Na_2SO_4), filtered, then concentrated under reduced pressure to give a residue which was purified by flash chromatography (silica gel, 0-8% methanol in DCM) to give the **title compound** as a cream solid (3.25 g); ESMS m/z 859.9 $[M+H]^+$.

(b) 4''-O-Propenoyl-2'-O-acetyl-erythromycin A-(9E)-O-acetyl-oxime-11,12-carbonate

To a stirred solution of **Intermediate 16a** (2.10 g, 2.45 mmol) in toluene (25 mL) was added triethylamine (1.02 mL, 7.32 mmol), followed by 3-chloropropanoyl chloride (0.35 mL, 3.67 mmol). After 1.5 h further 3-chloropropanoyl chloride (0.35 mL, 3.67 mmol) and triethylamine (1.02 mL, 7.32 mmol) were added, and stirring continued for 35 min. Saturated sodium ammonium chloride was then added, and the mixture concentrated under reduced pressure to give a residue which was taken up in water and extracted with DCM. The organic phase was dried (Na₂SO₄), filtered, then concentrated under reduced pressure to give a residue which was purified by flash chromatography (silica gel, 0-7% methanol in DCM) to give the **title compound** as a white solid (1.36 g); ESMS *m/z* 913.9 [M+H]⁺.

(c) 4''-O-Propenoyl-erythromycin A-(9E)-oxime-11,12-carbonate

A solution of **Intermediate 16b** (1.36 g, 1.49 mmol) in methanol (100 mL) was stirred at 50°C for 17h, then 60°C for a further 70h. The mixture was then concentrated under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography (silica gel, 0-8% methanol in DCM) to give the **title compound** as a white solid (0.79 g); ESMS *m/z* 829.8 [M+H]⁺.

Intermediate 17: 6-((Z)-3-tert-Butoxycarbonyloxypropen-1-yl)-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester**a) 6-(3-Hydroxypropyn-1-yl)-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester**

Intermediate 1c (2.0 g, 5.4 mmol), copper (I) iodide (0.05 g, 0.26 mmol) were suspended in dry acetonitrile (100 mL) and triethylamine (40 mL). The light green suspension was heated to 40°C under argon. After 30 min, the reaction was cooled to room temperature and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II) (0.05 g, 0.07 mmol) and propargyl alcohol (0.63 mL, 10.8 mmol) were added. The mixture was stirred under argon at for 1 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc (100 mL) and diethyl ether (100 mL) and washed with water (200 mL) and brine (20 mL). The aqueous layers were extracted with EtOAc (3x100 mL) and the combined organic extracts dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The crude product was suspended in ethanol (50 mL). The title compound (1.07 g) was filtered off. The ethanol soluble material was purified by chromatography on silica gel eluting with a gradient of methanol in DCM. Product containing fractions were evaporated to dryness to yield further title compound (0.3 g); total **title compound** as a white solid (1.37 g); ESMS *m/z* 315.3 [M+H]⁺.

b) 6-((Z)-3-Hydroxypropen-1-yl)-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester

70

5 **Intermediate 17a** (1.37 g, 4.35 mmol) in ethanol (10 mL) and DCM (10 mL) was stirred with 10% palladium on carbon for 10 min under argon. The catalyst was filtered off and washed with 1:1 ethanol / DCM (30 mL). The combined filtrates were hydrogenated at 20°C and 1 atm over Lindlar catalyst (0.5 g). After 4 h the catalyst was filtered off and washed well with ethanol / DCM. The combined filtrates were evaporated to dryness to give the **title compound** as a yellow solid contaminated with 6-(3-hydroxypropyl)-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester (1.46g); ESMS m/z 317.2, 319.2 $[M+H]^+$.

10 **c) 6-((Z)-3-tert-Butoxycarbonyloxypropen-1-yl)-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester**

Intermediate 17b (1.46 g) in THF (40 mL) was treated with di-tert-butyl dicarbonate (1.3 g, 6.0 mmol) and *N*-methylimidazole (0.038g, 0.46 mmol). After stirring for 40 min DCM (10 mL) was added. After 24 h at 20°C further di-tert-butyl dicarbonate (0.9 g, 4.1 mmol) and *N*-methylimidazole (0.040g, 0.48 mmol) were added. After a further 20 h, the solvents were evaporated and the crude product was purified by chromatography on silica gel eluting with a gradient of methanol in DCM to give the **title compound** contaminated with 6-(3-tert-butoxycarbonyloxypropyl)-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester (1.31 g) as a white solid; ESMS m/z 417.2, 419.3 $[M+H]^+$.

Intermediate 18: 9-Dihydro-4"-O-(3-hydroxypropyl)-9-methoxy-2',11-bis-O-trimethylsilyl-6-O-methyl-9,12-anhydro-erythromycin A

25 **a) 4"-O-(Imidazol-1-yl-carbonyl)-6-O-methyl-erythromycin A**

6-O-Methyl-erythromycin A (30 g, 40.1 mmol) in THF (100 mL) was treated portionwise with carbonyldiimidazole (16 g, 97 mmol) with ice bath cooling. After 1 h the cooling bath was removed. After a further 48 h, THF (100 mL) and water (200 mL) were added slowly precipitating the title compound, which was collected by filtration and dried to give the **title compound** as a white solid (24.7 g). Extraction of the mother liquors with diethyl ether gave further material (8.5 g) which was precipitated from THF solution with water to give a further portion of the **title compound** (3.92 g, total of 28.64 g); ESMS m/z 842.6 $[M+H]^+$.

b) 4"-O-(Allyloxycarbonyl)-6-O-methyl-erythromycin A

35 **Intermediate 18a** (28.64 g, 34 mmol) in DCM (100 mL) was cooled to 0°C and treated with allyl alcohol (13.6 mL) and DBU (5.23 mL). The reaction was stirred at 0°C for 2.5 h and at room temperature for 1.75 h. The reaction mixture was quenched with 3% aq citric acid (100 mL), the phases separated, and the organic phase washed with sat sodium hydrogen carbonate and brine. After drying and evaporation to dryness, the residue was trituated with petroleum ether (bp 40-60°C) to give the **title compound** as a white solid (25.08 g); ESMS m/z 832.5 $[M+H]^+$.

71

c) **4''-O-(Allyloxycarbonyl)-9-dihydro-9-methoxy-2',11-bis-O-trimethylsilyl-6-O-methyl-9,12-anhydro-erythromycin A**

Intermediate 18b (21.29 g, 25.6 mmol) in pyridine (100 mL) was treated with chlorotrimethylsilane (26 mL). The reaction was stirred at room temperature for 6 h and left at 4°C for 16 h. The reaction mixture was evaporated to dryness under reduced pressure and the residue taken up in methanol (100 mL). After 80 min at room temperature, the solvent was removed by evaporation under reduced pressure and the residue taken up in EtOAc and water. The phases were separated, the organic layer dried, and evaporated to dryness under reduced pressure. Toluene (two 500 mL portions) were added and evaporated under reduced pressure to give the crude title compound as a white foam (26.27 g). This material (5.8 g) was purified by chromatography on silica gel eluting with 0-3% 2 M methanolic ammonia in DCM to give the **title compound** as a white solid foam (3.0 g); ESMS m/z 990.7 $[M+H]^+$.

d) **4''-O-Allyl-9-dihydro-9-methoxy-2',11-bis-O-trimethylsilyl-6-O-methyl-9,12-anhydro-erythromycin A**

Intermediate 18c (3.0 g, 3.03 mmol) in THF (20 mL) was treated with tetrakis triphenylphosphine palladium (0.1 g) at reflux under argon. After 35 min, *t*-butyl allyl carbonate (F. Houlihan *et al*, *Can. J. Chem.* 1985, 63, 153; 1.2 mL) and tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0.1 g) were added and the reflux continued for a further 1 h. The reaction was cooled and evaporated to dryness under reduced pressure, and the residue purified by chromatography on silica gel eluting with 0-5% methanolic ammonia [2M] in DCM to give the **title compound** as a white foam (1.07 g); ESMS m/z 946.7 $[M+H]^+$.

e) **9-Dihydro-4''-O-(3-hydroxypropyl)-9-methoxy-2',11-bis-O-trimethylsilyl-6-O-methyl-9,12-anhydro-erythromycin A**

Intermediate 18d (0.255 g, 0.27 mmol) in THF (4 mL) under argon was treated with 9-BBN (0.5 M in THF, 1.6 mL). After 30 min, the reaction was cooled to 0°C and a precooled mixture of sodium hydroxide (2 M, 0.5 mL) and hydrogen peroxide (27% in water, 0.68 mL) were added. This was stirred at 0°C for 10 min before addition of cold diethyl ether and water. The phases were separated and the organic phase washed with water and brine. After drying and evaporation under reduced pressure the residue was purified by chromatography on silica gel eluting with 0-10% methanolic ammonia [2M] in DCM to give the **title compound** as a white solid foam (0.16 g); ESMS m/z 964.7 $[M+H]^+$.

Intermediate 19: 6-(2-Aminoethylsufanyl)-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]-naphthyridine-3-carboxylic acid trifluoroacetate salt

a) **2-[1-(5-Bromo-2-chloro-3-pyridin-3-yl)methanoyl]3-(dimethylamino)acrylic acid ethyl ester**

A stirred suspension of 2-chloro-5-bromo pyridine-3-carboxylic acid (5 g) in DCM (50 mL) was treated with oxalyl chloride (2.8 mL) and *N,N*-dimethylformamide (1 drop). After 1 h the clear solution was evaporated and re-evaporated from toluene (2x). The acid chloride was re-dissolved in toluene (80 mL) and treated with triethylamine (4.7 mL) and ethyl 3-(dimethylamino)acrylate (3.94 g). After stirring for 1 h at 90°C the mixture was cooled and poured onto ice. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (50 mL) was added and the organic layer washed with water and brine, dried (MgSO₄), evaporated and the residue purified by chromatography (silica gel, 50-100% diethyl ether in petroleum ether [b.p. 40-60°C]) to give the **title compound** as a colourless gum, (6.45 g); ESMS *m/z* 361.0, 363.0, 365.0 [M+H]⁺, 315.0, 317.0, 319.0 [M-OEt]⁺.

b) [1-(5-Bromo-2-chloro-3-pyridin-3-yl)methanoyl] 2,2-dimethylhydrazino acrylic acid ethyl ester

A stirred suspension of **Intermediate 19a** (6.45 g) in ethanol (50 mL) was treated with 1,1-dimethylhydrazine (1.29 mL). After standing at overnight the colourless solid was collected by filtration. A second crop was obtained by concentrating the mother liquors and combined with the first crop to give the **title compound** (6.36 g) as a white solid; ESMS *m/z* 376.0, 378.0, 380.0 [M+H]⁺.

c) 6-Bromo-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]-naphthyridine-3-carboxylic acid ethyl ester

A mixture of **Intermediate 19b** (3.65 g) and potassium carbonate (3.5 g) in *N,N*-dimethylformamide (50 mL) was stirred at 60°C for 1h and then cooled. The mixture was poured into water, the solid filtered off then washed with water and dried to give the **title compound** as a white solid (5.36 g); ESMS *m/z* 340.0, 342.0 [M+H]⁺.

d) 6-(2-tert-Butylcarbonylaminoethylsufanyl)-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]-naphthyridine-3-carboxylic acid ethyl ester

Intermediate 19c (1.5 g) was suspended in dimethyl sulfoxide (20 mL) treated with potassium carbonate (1.12 g) and *tert*-butyl *N*-(2-mercaptoethyl)-carbamate (1.06g). The mixture was stirred at 55°C for 2.25 h and then cooled, poured into water and extracted with EtOAc. The EtOAc extracts were dried (MgSO₄) evaporated, and the residue triturated with diethyl ether/ petroleum ether [b.p. 40-60°C] (1:1, 20mL) to give the **title compound** as a yellow solid (1.46 g); ESMS *m/z* 437.2 [M+H]⁺.

e) 6-(2-tert-Butylcarbonylaminoethylsufanyl)-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]-naphthyridine-3-carboxylic acid

Intermediate 19d (1.46 g) in THF (30 mL) and water (10 mL) was treated with 2M NaOH (2 mL) and the mixture stirred under argon for 17 h. Solid carbon dioxide was added to precipitate a yellow solid. This was filtered, washed with water and dried to give the **title compound** (0.954 g); ESMS *m/z* 409.2 [M+H]⁺.

f) 6-(2-Aminoethylsufanyl)-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]-naphthyridine-3-carboxylic acid trifluoroacetate salt

Intermediate 19e (0.954 g) in DCM (10 mL) was treated with TFA (5 mL). After 15 min toluene (15 mL) was added, and the mixture evaporated to dryness to give a yellow gum.

- 5 Addition of diethyl ether and sonication gave the **title compound** as a white solid (1.01 g); δ_H (250 MHz; DMSO- d_6) 14.4 (1H, bs), 9.1 (1H, d), 9.0 (1H, s), 8.7 (1H, d), 8.0 (3H, bs) 3.4 (2H, t), 3.2 (6H, s), 3.0 (2H, bm).

Intermediate 20: 6-(3-Aminopropyl)-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]-naphthyridine-3-carboxylic acid trifluoroacetate salt

10

a) 6-(3-*tert*-Butylcarbonylaminopropyl)-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]-naphthyridine-3-carboxylic acid ethyl ester

To Boc-allylamine (0.785 mL, 5 mmol) under argon was added 9-BBN (0.5M in THF, 10mL). After stirring at 20°C for 2.25 h, **Intermediate 18c** (1.02g, 3.0 mmol) tetrakis-triphenylphosphine palladium (0.1 g), and potassium phosphate (2.15g) were added. The mixture was heated to reflux for 1.5 h. The reaction was cooled, diluted with EtOAc (50 mL) and washed with water (20 mL). The organic layer was dried (MgSO₄), evaporated and the residue purified by chromatography on silica gel eluting with 0-40% EtOAc in DCM to give the **title compound** as a white solid (0.93 g); ESMS m/z 419.3 [M+H]⁺.

15

20

b) 6-(3-*tert*-Butylcarbonylaminopropyl)-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]-naphthyridine-3-carboxylic acid

To **Intermediate 20a** (0.93 g) in THF (20 mL) and water (10 mL) under argon was added 2M NaOH (1.5 mL). After stirring at for 3.5 h, solid carbon dioxide was added. The mixture was extracted with EtOAc, acidified to pH 6 and extracted with EtOAc, then acidified to pH 3 and extracted with EtOAc. The combined extracts were dried (MgSO₄), and evaporated to give the **title compound** as a white solid (0.68 g); ESMS m/z 491.2 [M+H]⁺.

25

30

c) 6-(3-Aminopropyl)-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]-naphthyridine-3-carboxylic acid trifluoroacetate salt

To **Intermediate 20b** (0.68 g) in DCM (20 mL) was added TFA (10 mL). After 20min, toluene (20 mL) was added and the solvents evaporated. To the residual gum was added diethyl ether (50 mL) and the mixture sonicated to give the **title compound** as a white solid (0.72 g); ESMS m/z 291.3 [M+H]⁺, 273.3 [M-OH]⁺

35

Intermediate 21: 4"-O-Propenoyl-erythromycin A-(9E)-O-methoxymethyloxime

40

a) 2'-O-Acetyl-erythromycin A-(9E)-O-methoxymethyloxime

To a stirred mixture of erythromycin A-(9E)-O-methoxymethyloxime (0.48 g, 0.605 mmol) and sodium hydrogen carbonate (0.056 g, 0.665 mmol) in DCM (10 mL) was added acetic

anhydride (0.068 g, 0.665 mmol). After 16 h the mixture was concentrated and the residue purified by flash chromatography (silica gel, 0-10% methanol in DCM) to give the **title compound** as a white solid (0.44 g); ESMS m/z 835.8 $[M+H]^+$.

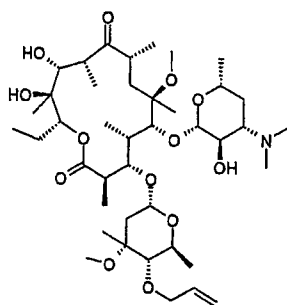
5 **b) 2'-O-Acetyl-4''-O-propenoyl-erythromycin A-(9E)-methoxymethyloxime**

A solution of **Intermediate 21a** (3.8 g, 4.55 mmol) dissolved in toluene (50 mL) and triethylamine was treated with 3-chloropropionyl chloride (0.54 mL, 5.7 mmol). After stirring for 24 h the mixture was diluted with EtOAc (100 mL) and washed with water (2 x 50 mL). The organic phase was separated, dried ($MgSO_4$), concentrated under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography (silica gel, 0-8% methanol in DCM) to give the **title compound** as a white solid (3.17 g); ESMS m/z 888.9 $[M+H]^+$.

10 **c) 4''-O-Propenoyl-erythromycin A-(9E)-O-methoxymethyloxime**

A solution of **Intermediate 21b** (3.16 g, 3.55 mmol) in methanol (75 mL) was stirred at 55 °C for 16 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography (silica gel, 0-10% methanol in DCM) to give the **title compound** as a white solid (1.78 g); ESMS m/z 847.9 $[M+H]^+$.

20 **Intermediate 22: 4''-O-Allyl-6-O-methyl-erythromycin A**



25 **a) 4''-O-(1-Imidazol-1-yl-carbonyl)-6-O-methyl-erythromycin A**

6-O-Methyl-erythromycin A (108 g, 0.144 mol) in dry THF (500 mL) under an atmosphere of argon was treated portionwise with carbonyldiimidazole (43.2 g, 0.267 mol) with ice bath cooling. After 1 h the cooling bath was removed. After 24 h additional THF (300 mL) was added to dissolve any solid material formed followed by the dropwise addition of water (500 mL). After stirring for 2.5 h a thick white precipitate had formed. The mixture was filtered under vacuum, washed with cold water (2 x 250 mL) and dried under vacuum to yield the **title compound** (100 g) as a white solid. The mother liquors yielded further **title compound** (12 g) after standing overnight; ESMS m/z 842.7 $[M+H]^+$.

30 **b) 4''-O-(Allyloxycarbonyl)-6-O-methyl-erythromycin A**

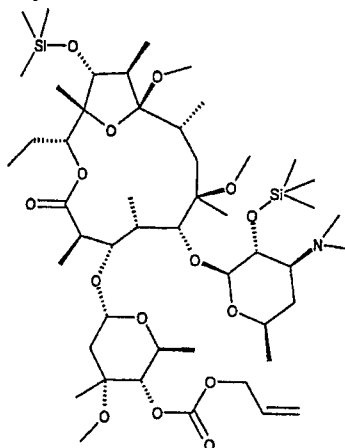
Intermediate 22a (50 g, 59.3 mmol) in DCM (200 mL) was cooled to 0°C and treated with allyl alcohol (23.8 mL) and DBU (9.1 mL, 61 mmol). The reaction was stirred at 0°C for 2.5 h and at 20°C for 1.75 h. The reaction mixture was quenched with 3% aq citric acid (100

75

mL), the phases separated, and the organic phase washed with saturated sodium hydrogen carbonate and brine. After drying and evaporation to dryness, the residue was triturated with petroleum ether (bp 40-60°C) to give the **title compound** as a white solid (41 g); ESMS m/z 832.6 $[M+H]^+$.

5

c) 4''-O-(Allyloxycarbonyl)-9-dihydro-9-methoxy-2',11-bis-O-trimethylsilyl-9,12-anhydro-6-O-methyl-erythromycin A



Intermediate 22b (41 g, 49.2 mmol) in dry pyridine (150 mL) under argon was treated dropwise with chlorotrimethylsilane (50 mL). The reaction was stirred at 20°C for 6 h and left at 4°C for 16 h. The reaction mixture was evaporated to dryness under reduced pressure and the residue taken up in methanol (200 mL).

After 80 min at 20°C, the solvent was removed by evaporation under reduced pressure and the residue taken up in diethyl ether and washed with saturated NaHCO_3 . The phases were separated, the organic layer dried, and evaporated to dryness under reduced pressure. Toluene (two 500 mL portions) were added and evaporated under reduced pressure to give the crude title compound as a cream-coloured solid (41 g). To a solution of this material in dry pyridine (100 mL) was added chlorotrimethylsilane (30.0 mL). After 1.5 h the pyridine was evaporated, the residue dissolved in toluene and re-evaporated. The resultant solid partitioned between diethyl ether (150 mL) and saturated sodium bicarbonate solution (sufficient aqueous was used to ensure a terminal pH = 9). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (150 mL) and the combined organics washed with water (150 mL) and brine (150 mL). Drying over sodium sulfate and evaporation yielded 46 g (94%) of a white solid. Crystallisation from acetonitrile (10.5 g from 100 mL) gave 5.2 g (50%) of a white solid; ESMS m/z 990.7 $[M+H]^+$.

d) 4''-O-Allyl-6-O-methyl-erythromycin A

The **Intermediate 22c** (15.0 g, 15.2 mmol) in dry THF (100 mL) under argon was treated with tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.36 g) and the resultant mixture heated at reflux for 1.5 h. Allyl *t*-butyl carbonate (5 mL) (F. Houlihan *et al*, *Can. J. Chem.* 1985, 63, 153) was added and heating continued for a further 3.75 h. After cooling and standing overnight at 20°C the THF was evaporated and the dark brown residue taken up in 40/60

76

petroleum ether (100 mL). The solution was treated with charcoal, filtered and evaporated. The solid was then taken up in acetonitrile and re-evaporated and dried under vacuum overnight to yield 15.89 g. The product was dissolved in acetonitrile (25 mL) and 10% aqueous acetic acid (130 mL). After stirring at 20°C for 6 h diethyl ether (50 mL) was added and the layers separated, the organic layer was extracted with water and the combined aqueous extracts made basic by the addition of potassium carbonate. The organic product was extracted with EtOAc (2 x 100 mL), dried and evaporated to give the **title compound** as a solid (11.5 g); ESMS m/z 946.7 $[M+H]^+$.

10 **Intermediate 23: 4"-O-(2-oxoethyl)-6-O-methyl-erythromycin A**

Intermediate 22 (95.8 g, 121 mmol) in DCM (1 L) and methanol was cooled to -78°C and TFA (18 mL) added. Ozonized oxygen was bubbled through until a blue colour developed (1.25 h) Argon was bubbled through the mixture to flush out the ozone, then dimethyl sulfide (35 mL) and triethylamine (50.4 mL) were added. The reaction was stirred at -78°C for 30 min then removed from the cooling bath. After 0.5 h the reaction was warmed to 0°C in a water bath and stirred for a further 0.5 h. The reaction mixture was washed with water (500 mL), dried (Na_2SO_4) and evaporated to dryness. The residue was dissolved in toluene and evaporated three times to give the **title compound** (103.7 g) which was used without purification; ES m/z 822.7 $[M+MeOH+H]^+$, 834.6 $[M+HCO_2]^-$.

Intermediate 24: Ethyl-6-(3-methylaminopropyl)-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylate

25

a) Ethyl 3-(dimethylamino)-2-(2-fluoro-5-iodobenzoyl)-2-propenoate

A stirred suspension of 2-fluoro-5-iodobenzoic acid (99.7 g) in DCM (1 L) at 20°C was treated with oxalyl chloride (49.8 mL) and DMF (0.5 mL). After 3h further DMF (0.1 mL) was added. After a further 2 h the clear solution was evaporated and re-evaporated from toluene (3 x 200 mL). The acid chloride was re-dissolved in toluene (1.5L) and treated with triethylamine (79.2 mL) and ethyl 3-(dimethylamino)acrylate (65.3 g). After stirring for 2.5 h at 90°C the mixture was filtered and evaporated. The residue was redissolved in EtOAc, washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution (2x), water, saturated brine, dried ($MgSO_4$) and treated with decolourising charcoal for 0.5 h. The mixture was filtered, evaporated, redissolved in diethyl ether and allowed to crystallise. The solid was filtered off washed with diethyl ether and dried to give the **title compound** (91.2 g). On concentration and seeding a second crop was obtained (9.0 g); APCI m/z 391.9 $[M+H]^+$.

b) Ethyl 1-(dimethylamino)-6-iodo-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylate

40 A stirred suspension of **Intermediate 24a** (50 g) in EtOH (500 mL) was treated with 1,1-dimethylhydrazine (10.7 mL). After stirring for 2.5h the clear solution was evaporated. The residue was dissolved in DMF (500 mL), treated with potassium carbonate (26.5 g) and

77

the mixture stirred at 70°C for 2 h. After cooling to 20°C the mixture was poured into water containing excess citric acid, the solid filtered off, washed with water and dried to give the **title compound** (48.07 g); APCI m/z 387.0 $[M+H]^+$.

5 **c) Ethyl 6-(3-*t*-butoxycarbonylmethylaminopropyn-1-yl)-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylate**

A stirred mixture of **Intermediate 24b** (48.07 g) and copper (I) iodide (2.36 g) in triethylamine (510 mL) and MeCN (1 L) was degassed and covered with argon. After 15 min *N*-*t*-butoxycarbonyl-*N*-methylpropargylamine (31.72 g) and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II) (2.8 g) were added. After 1.5 h the mixture was evaporated and redissolved in DCM. The solution was washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution (2x), water, saturated brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was triturated with diethyl ether. The solid was filtered off washed with diethyl ether and dried, then boiled in EtOAc, filtered, the solution diluted with diethyl ether and allowed to crystallise to give the **title compound** (13.88 g). The solid insoluble in hot EtOAc and the evaporated mother liquors were combined and boiled in ethanol with decolourising charcoal. The hot mixture was filtered and evaporated to give more of the **title compound** (32.57g); ESMS m/z 428.3 $[M+H]^+$.

20 **d) Ethyl 6-(3-*t*-butoxycarbonylmethylaminopropyl)-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylate**

A solution of **Intermediate 24c** (32.57 g) in DCM (300 mL) was treated with 10% Pd/C (2 g) and stirred for 1 min. The catalyst was filtered off and replaced with fresh (2 g). The mixture was hydrogenated at ambient temperature and pressures overnight, filtered and evaporated. The residue was triturated with ether. The solid was filtered off washed with ether and dried to give the **title compound** (26.33 g). The ether solution was evaporated, redissolved in EtOH and treated with decolourising charcoal. Filtration, evaporation and trituration with diethyl ether gave a second crop (3.96 g); ESMS m/z 432.2 $[M+H]^+$.

78

e) Ethyl-6-(3-methylaminopropyl)-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylate

A stirred solution of **Intermediate 24d** (30.29 g) in DCM (120 mL) was treated with 4M HCl in 1,4-dioxan (120 mL). After 1h the mixture was evaporated and the residue partitioned between DCM and 10% K₂CO₃ solution. The DCM solution was collected, washed with saturated brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The gummy solid was triturated with diethyl ether and diluted portionwise with light petroleum 40-60. The solid was filtered off, washed with light petroleum 40-60 and dried to yield the **title compound** (19 g); ESMS *m/z* 332.1 [M+H]⁺.

Intermediate 25: 7-(3-Aminopropoxy)-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid hydrochloride

a) Ethyl 7-(3-*t*-butoxycarbonylaminopropoxy)-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylate

A stirred mixture of **Intermediate 12c** (1.07 g), *t*-butyl 3-hydroxypropylcarbamate (0.75 g) and triphenylphosphine (1.32 g) in dry THF (20 mL) under argon was treated with diisopropyl azodicarboxylate (0.98 mL) and stirred overnight. The solution was evaporated under reduced pressure and the residue redissolved in EtOAc, washed with 5% sodium carbonate solution (2x) and water (2x), dried (Na₂SO₄), evaporated under reduced pressure and flash chromatographed (silica gel, 30 to 50% EtOAc in DCM then 5% methanol in DCM) to give the **title compound** as a white solid (1.54g); APCI *m/z* 434.1 [M+H]⁺.

b) 7-(3-*t*-Butoxycarbonylaminopropoxy)-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

Intermediate 25a (1.53 g) was suspended in methanol (10 mL) and treated with 1M aqueous sodium hydroxide (5.3 mL). The mixture was stirred overnight. The solution was evaporated to low volume under reduced pressure and acidified with 5% citric acid. The solid was filtered, off washed with water and dried to give the **title compound** as a white solid (1.4 g); APCI *m/z* 406.1 [M+H]⁺.

c) 7-(3-Aminopropoxy)-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

A solution of **Intermediate 25b** (1.4 g) in DCM (10mL) was treated with 4M HCl in 1,4-dioxan (5 mL). After 2 h the solid was filtered off, washed with acetone and dried to give the **title compound** as a white solid (1.16 g); APCI *m/z* 306.1 [M+H]⁺.

79

Intermediate 26: 6-[3-(2-Amino-ethoxy)-propyl]-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid trifluoroacetate

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

- 5 To a solution of (2-hydroxy-ethyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester (1.56 g) in DCM (25 mL) benzyltrimethylammonium chloride (0.18 g) was added. To this solution aqueous 50% NaOH (30 g) and propargyl bromide (1.05 mL of 80% solution in toluene) were added and the mixture was vigorously stirred at room temperature for 3 h. Phases were diluted and separated; the organic phase was washed with water (2 x 15 mL), dried and evaporated
10 under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel, 0-5% methanol in DCM) to give the **title compound** as a pale-orange oil (1.53 g); ESMS *m/z* 222.4 [M+Na]⁺.

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

- 15 **Intermediate 1c** (0.79 g) and copper (I) iodide (0.020 g) were suspended in a mixture of CH₃CN (30 mL) and triethylamine (6 mL); the suspension was degassed bubbling nitrogen for 30 min. **Intermediate 26a** (0.73 g) and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II) (0.046 g) were added under nitrogen and the
20 mixture was heated under reflux. After 2 h the solvents were removed under reduced pressure and the residue was dissolved in DCM (20 mL) and extracted with aqueous 20% citric acid (2 x 15 mL). The organic phase was dried and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel, 0-2% methanol in DCM) to give the **title compound** (0.93 g); ESMS *m/z* 458.6 [M+H]⁺.

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

- 25 **Intermediate 26b** (0.93 g) was dissolved in DCM (25 mL) and 10% palladium on carbon (0.10 g) was added. The mixture was hydrogenated at room temperature at 20 psi of
30 hydrogen for 2 h. The catalyst was filtered and the solvent evaporated under reduced pressure to give the **title compound** (0.93 g); ESMS *m/z* 462.1 [M+H]⁺.

d) 6-[3-(2-*tert*-Butoxycarbonylamino-ethoxy)-propyl]-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid

- 35 A solution of **Intermediate 26c** (0.93 g) and potassium hydroxide (0.57 g) in a mixture of dioxane (25 mL) and water (5 mL) was stirred overnight at room temperature. Dioxane was removed under reduced pressure and the aqueous solution was acidified and extracted with DCM (2 x 15 mL). The organic phase was dried and evaporated under
40 reduced pressure to give the **title compound** (0.90 g) as a white solid; ESMS *m/z* 434.2 [M+H]⁺.

e) **6-[3-(2-Amino-ethoxy)-propyl]-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid trifluoroacetate**

A solution of **Intermediate 26d** (0.9 g) in DCM (5mL) was treated with TFA (3 mL) and stirred at room temperature for 2 h. The solvent was evaporated under reduced pressure; the residue was re-evaporated from DCM (2x) and triturated with isopropylether to give the **title compound** as a solid (0.75 g); ESMS m/z 334.0 $[M+H]^+$.

Intermediate 27: 6-[2-(2-Amino-ethoxy)-ethylsulfanyl]-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid trifluoroacetate

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

To a solution of 2-(2-amino-ethoxy)-ethanol (5.00 g) in water (35 mL) at 0°C potassium hydroxide (2.93 g) was added. To this mixture maintained at 0°C, a solution of di-*tert*-butyldicarbonate (11.40 g) in dioxane (17 mL) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at 0°C for 1 h and then 4 h at room temperature. Dioxane was evaporated under reduced pressure and the aqueous solution was extracted with DCM (2 x 25 mL). The organic phase was dried and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, EtOAc / petroleum ether 40 / 60 to 60 / 40) to give the **title compound** (8.50 g); ESMS m/z 205.3 $[M+H]^+$.

b) **Toluene-4-sulfonic acid 2-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-ethoxy)-ethyl ester**

Intermediate 27a (7.39 g) was dissolved in DCM (75 mL) and to the solution triethylamine (5.00 mL) and *p*-toluensulfonyl chloride (6.87 g) were added at 0°C. The resulting solution was stirred at room temperature overnight. The suspension was filtered off and the organic phase was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel, EtOAc / petroleum ether from 20 / 80 to 40 / 60) to give the **title compound** (11.25 g); ESMS m/z 360.4 $[M+H]^+$.

c) **Thioacetic acid S-[2-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-ethoxy)-ethyl] ester**

To a solution of **Intermediate 27b** (11.69 g) in acetone (250 mL) potassium thioacetate (7.42 g) was added; the resulting suspension was refluxed for 2 h. The solid was filtered and washed with acetone. The solution was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by filtration on a short silica pad (EtOAc / petroleum ether 20 / 80) to obtain the **title compound** (6.85 g); ESMS m/z 264.4 $[M+H]^+$.

d) **6-[2-(2-*tert*-Butoxycarbonylamino-ethoxy)-ethylsulfanyl]-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid**

A suspension of **Intermediate 1c** (0.70 g), **Intermediate 27c** (0.48 g), copper (I) iodide (0.020 g), potassium carbonate (0.51 g) and ethylene glycol (0.21 mL) in absolute ethanol (10 mL) was degassed bubbling nitrogen for 0.5 h. The mixture was then heated in a sealed tube at 120°C for 1 h under microwave irradiation. The mixture was acidified with 20% aqueous citric acid and extracted with EtOAc. The organic phase was dried and

evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel, 0-10% methanol in DCM). The residue, still containing disulfide dimer of **Intermediate 27c**, was dissolved in DCM / triethylamine mixture and shaken overnight in the presence of polymer supported thiophenol. The polymer was filtered and the solvents removed under reduced pressure to give the **title compound** (0.60 g); ESMS m/z 452.1 $[M+H]^+$.

e) 6-[2-(2-Amino-ethoxy)-ethylsulfanyl]-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid trifluoroacetate

A solution of **Intermediate 27d** (0.60 g) in DCM (5 mL) was treated with TFA (3 mL) and stirred at room temperature for 2 h. The solvent was evaporated under reduced pressure; the residue was re-evaporated from DCM (2x) and triturated with isopropylether to give the **title compound** as a solid (0.42 g); ESMS m/z 352.1 $[M+H]^+$.

Intermediate 28: 2'-O-Acetyl-4"-O-(imidazol-1-yl-carbonyl)-erythromycin A-(9E)-O-methyloxime

To a solution of **Intermediate 5a** (0.50 g) in dry THF (20 mL) 4-dimethylaminopyridine (0.38 g) and carbonyl diimidazole (0.50 g) were added; the resulting mixture was stirred under nitrogen at room temperature for 6 h. To the solution EtOAc and 5% aqueous KH_2PO_4 were added (50 mL each) and the phases were separated. The organic phase was dried and evaporated under reduced pressure to give the **title compound** (0.50 g) as white foam; ESMS m/z 899.8 $[M+H]^+$.

Intermediate 29: 2'-O-Acetyl-4"-O-(imidazol-1-yl-carbonyl)-erythromycin A-(9E)-O-methoxymethyloxime

To a solution of **Intermediate 21a** (1.10 g) in dry THF (40 mL) 4-dimethylaminopyridine (0.80 g) and carbonyl diimidazole (1.10 g) were added; the resulting mixture was stirred under nitrogen at room temperature for 6 h. To the solution EtOAc and 5% aqueous KH_2PO_4 were added (100 mL each) and the phases were separated. The organic phase was dried and evaporated under reduced pressure to give the **title compound** (1.10 g) as white foam; ESMS m/z 929.9 $[M+H]^+$.

Intermediate 30: 2'-O-Acetyl-4"-O-(imidazol-1-yl-carbonyl)-(9S)-9-O,11-O-ethylidene-9-dihydroerythromycin A

a) 2'-O-Acetyl-(9S)-9-O,11-O-ethylidene-9-dihydroerythromycin A
To a solution of (9S)-9-O,11-O-ethylidene-9-dihydroerythromycin A (0.95 g) in DCM (30 mL) $NaHCO_3$ (0.16 g) was added followed by acetic anhydride (0.18 mL). After stirring overnight at room temperature the mixture was diluted with DCM and washed with 5% aqueous $NaHCO_3$. The organic layer was separated, dried and evaporated under reduced pressure to yield the **title compound** (1.0 g) as a solid; ESMS m/z 804.4 $[M+H]^+$.

b) 2'-O-Acetyl-4''-O-(imidazol-1-yl-carbonyl)-(9S)-9-O,11-O-ethylidene-9-dihydroerythromycin A

To a solution of **Intermediate 30a** (1.0 g) in dry THF (30 mL) 4-dimethylaminopyridine (0.80 g) and carbonyl diimidazole (1.0 g) were added; the resulting mixture was stirred under nitrogen at room temperature for 6 h. To the solution EtOAc and 5% aqueous KH₂PO₄ were added (100 mL each) and the phases were separated. The organic phase was dried and evaporated under reduced pressure to give the **title compound** (1.10 g) as white foam; ESMS *m/z* 898.6 [M+H]⁺.

Intermediate 31: 2'-O-Acetyl-4''-O-(imidazol-1-yl-carbonyl)-erythromycin A-9-O-(1-methoxy-1-methylethyl)-oxime

a) 2'-O-Acetyl-erythromycin A-9-O-(1-methoxy-1-methylethyl)-oxime

To a solution of erythromycin A-9-O-(1-methoxy-1-methylethyl)-oxime (0.86 g) in DCM (15 mL) NaHCO₃ (0.13 g) was added followed by acetic anhydride (0.15 mL). After stirring overnight at room temperature the mixture was diluted with DCM and washed with 5% aqueous NaHCO₃. The organic layer was separated, dried and evaporated under reduced pressure to yield the **title compound** (0.90 g) as a solid; ESMS *m/z* 863.4 [M+H]⁺.

b) 2'-O-Acetyl-4''-O-(imidazol-1-yl-carbonyl)-erythromycin A-(9E)-O-(1-methoxy-1-methylethyl)-oxime

To a solution of **Intermediate 31a** (0.90 g) in dry THF (25 mL) 4-dimethylaminopyridine (0.70 g) and carbonyl diimidazole (0.90 g) were added; the resulting mixture was stirred under nitrogen at room temperature for 6 h. To the solution EtOAc and 5% aqueous KH₂PO₄ were added (100 mL each) and the phases were separated. The organic phase was dried and evaporated under reduced pressure to give the **title compound** (0.95 g) as white foam; ESMS *m/z* 957.4 [M+H]⁺.

Intermediate 32: 2'-O-Acetyl-4''-O-(imidazol-1-yl-carbonyl)-erythromycin A-(9E)-O-(2-diethylaminoethyl)-oxime

a) 2'-O-Acetyl-erythromycin A-(9E)-O-(2-diethylaminoethyl)-oxime

To a solution of erythromycin A-(9E)-O-(2-diethylaminoethyl)-oxime (4.05 g) in DCM (50 mL) NaHCO₃ (0.60 g) was added followed by acetic anhydride (0.68 mL). After stirring overnight at room temperature the mixture was diluted with DCM and washed with 5% aqueous NaHCO₃. The organic layer was separated, dried and evaporated under reduced pressure to yield the **title compound** (4.1 g) as a solid; ESMS *m/z* 890.3 [M+H]⁺.

b) 2'-O-Acetyl-4''-O-(imidazol-1-yl-carbonyl)-erythromycin A-(9E)-O-(2-diethylaminoethyl)-oxime

To a solution of **Intermediate 32a** (3.7 g) in dry THF (125 mL) 4-dimethylaminopyridine (2.54 g) and carbonyl diimidazole (3.37 g) were added; the resulting mixture was stirred under nitrogen at room temperature for 6 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in EtOAc (150 mL) and extracted with 5% aqueous KH_2PO_4 (2 x 100 mL) and brine (100 mL). The organic phase was dried and evaporated under reduced pressure to give the **title compound** (4.1 g) as white foam; ESMS m/z 984.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Intermediate 33: 2'-O-Acetyl-4''-O-(imidazol-1-yl-carbonyl)-erythromycin A-(9E)-O-cyanomethyloxime**

a) Erythromycin A-(9E)-O-cyanomethyloxime

To a solution of erythromycin A-(9E)-oxime (3.0 g) in dry THF (120 mL) a solution of tetrabutylammonium hydroxide 1M in methanol (4.4 mL) was added at room temperature. After 5 min chloroacetonitrile (0.38 mL) was added dropwise and the resulting mixture was heated at 50°C for 1 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in diethyl ether and extracted with brine (3 x 75 mL); the organic phase was dried and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 0-3% of 9 / 1 methanol / 20M ammonia in DCM) to give the **title compound** (2.27 g) as a solid; ESMS m/z 788.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) 2'-O-Acetyl-erythromycin A-(9E)-O-cyanomethyloxime

To a solution of **Intermediate 33a** (2.24 g) in DCM (50 mL) NaHCO_3 (0.36 g) was added followed by acetic anhydride (0.40 mL). After stirring overnight at room temperature the mixture was diluted with DCM and washed with 5% aqueous NaHCO_3 . The organic layer was separated, dried and evaporated under reduced pressure to yield the **title compound** (2.35 g) as a solid; ESMS m/z 830.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 **c) 2'-O-Acetyl-4''-O-(imidazol-1-yl-carbonyl)-erythromycin A-(9E)-O-cyanomethyloxime**

To a solution of **Intermediate 33b** (2.35 g) in dry THF (90 mL) 4-dimethylaminopyridine (1.73 g) and carbonyl diimidazole (2.30 g) were added; the resulting mixture was stirred under nitrogen at room temperature for 6 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in EtOAc (150 mL) and extracted with 5% aqueous KH_2PO_4 (2 x 100 mL) and brine (100 mL). The organic phase was dried and evaporated under reduced pressure to give the **title compound** (2.65 g) as white foam; ESMS m/z 924.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40 **Intermediate 34: 4''-O-Propenoyl-erythromycin A-(9E)-O-2-(N-morpholino)ethyloxime**

a) Erythromycin A-(9E)-O-2-(N-morpholino)ethyloxime

To a stirred suspension of sodium hydride (0.80 g of a 60% dispersion in oil equivalent to 20 mmol) in dry DMF (20 mL) was added a solution of erythromycin A (9E)-oxime (7.49 g, 10 mmol) in dry DMF (40 mL). After hydrogen evolution had ceased 2-(N-morpholino)chloroethane hydrochloride (1.72 g, 9.3 mmol) was added in one portion. The resultant mixture was stirred at 50°C for 1.5 h, cooled and allowed to stand overnight at room temperature. Quenching with water (100 mL) gave a white precipitate which was filtered and dried to yield the **title compound** (5.39 g); ESMS m/z 862.7 $[M+H]^+$.

b) 2'-O-Acetyl-erythromycin A-(9E)-O-2-(N-morpholino) ethyloxime

- 10 A solution of **Intermediate 34a** (0.29 g, 0.336 mmol) dissolved in DCM (5 mL) was treated with acetic anhydride (57.5 μ L, 0.422 mmol). After stirring for 18 h at room temperature the mixture was partitioned between DCM (25 mL) and water. The mixture was made alkaline, pH 9, with 2M sodium hydroxide. The organic layer was separated, washed, dried and evaporated under reduced pressure to yield the **title compound** (0.285 g); δ_H (400 MHz; CD_3OD) *inter alia* 2.03 (3H, s); ESMS m/z 453.1 $[M+2H]^{++}$.

c) 2'-O-Acetyl-4''-O-propenoyl-erythromycin A-(9E)-O-2-(N-morpholino) ethyloxime

- 20 A solution of **Intermediate 34b** (0.253 g, 0.28 mmol) dissolved in toluene (5 mL) and triethylamine (0.1 mL, 0.72 mmol) was treated with 3-chloropropionyl chloride (0.033 mL, 0.35 mmol). After stirring at room temperature for 16 h triethylamine (0.2 mL, 1.44 mmol) and chloropropionyl chloride (0.066 mL, 0.7 mmol) were added and the reaction stirred for a further 16 h. The mixture was quenched with saturated sodium hydrogen carbonate and the organic layer separated, dried and evaporated under reduced pressure to yield the crude product. Chromatography on silica gel eluting with 0-7% (9:1 MeOH/.880 NH_3) in DCM gave the **title compound** (0.048 g); δ_H (400 MHz; CD_3OD) *inter alia* 2.03 (3H, s), 5.96 (1H, dxd, $J = 10.4$ & 1.6 Hz), 6.18 (1H, dxd, $J = 17.2$ & 10.4 Hz), 6.42 (1H, dxd, $J = 17.2$ & 1.6 Hz); ESMS m/z 958.7 $[M+H]^+$.

d) 4''-O-Propenoyl-erythromycin A-(9E)-O-2-(N-morpholino)ethyloxime

- 30 A solution of **Intermediate 34c** (0.048 g, 0.05 mmol) in methanol (5 mL) was stirred at 50 °C for 18 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure to give the **title compound** as a white solid (0.043 g); ESMS m/z 916.8 $[M+H]^+$.

Intermediate 35: 2'-O-Acetyl-4''-O-allyl-azithromycin 11,12-carbonate

- 35 2'-O-Acetyl-azithromycin-11,12-carbonate (67.82 g, 83 mmol) in dry THF (600 mL) was treated with allyl *t*-butylcarbonate (50 g, 0.315 mol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (1.5 g 1.3 mmol). The resultant mixture was heated at 75°C under argon. After 16 h the reaction was cooled, evaporated under reduced pressure and the residue purified by chromatography on silica eluting with 0-10% (9:1 MeOH/.880 NH_3) in DCM gave the **title compound** (48 g); ESMS m/z 857.7 $[M+H]^+$.

Intermediate 36: 4''-O-Propenoyl-erythromycin A-(9E)-O-2-(N,N-diethylamino)ethyloxime

a) Erythromycin A-(9E)-O-2-(N,N-diethylamino)ethyloxime

- 5 To a solution of erythromycin A (9E)-O-oxime (2.5 g, 3.33 mmol) in THF (25 mL) and water (5 drops) was added 2-N,N-diethylaminoethyl chloride hydrochloride (1.14 g, 6.66 mmol) and sodium carbonate (1.4 g, 13.3 mmol). After heating under reflux for 24 h the mixture was cooled and partitioned between EtOAc and water. The organic layer was separated and the aqueous phase extracted with DCM. The combined organic phases
10 were dried and evaporated under reduced pressure to yield a pale yellow solid. Chromatography on silica gel eluting with 0-7% (9:1 MeOH/.880 NH₃) in DCM gave the **title compound** (0.52 g); ESMS *m/z* 848.9 [M+H]⁺.

b) 2'-O-Acetyl-erythromycin A-(9E)-O-2-(N,N-diethylamino)ethyloxime

- 15 To a solution **Intermediate 36a** (0.52 g, 0.61 mmol) in DCM (10 mL) was added acetic anhydride (0.078 mL, 0.766 mmol). After stirring at room temperature for 14 h the mixture was diluted with DCM and washed with 2M sodium hydroxide solution. The organic was separated, dried and evaporated under reduced pressure to yield the **title compound** (0.575 g); ESMS *m/z* 890.9 [M+H]⁺.

c) 2'-O-Acetyl-4''-propenyl-erythromycin A-(9E)-O-2-(N,N-diethylamino)ethyloxime

- A solution of **Intermediate 36b** (0.185 g, 0.21 mmol) dissolved in toluene (8 mL) and triethylamine (0.087 mL, 0.62 mmol) was treated with 3-chloropropionyl chloride (0.03 mL, 0.312 mmol). After stirring at room temperature for 16 h triethylamine (0.087 mL, 0.62
25 mmol) and chloropropionyl chloride (0.03 uL, 0.132 mmol) were added and the reaction stirred for a further 3 h. The mixture was quenched with saturated sodium hydrogen carbonate and the organic layer separated, dried and evaporated under reduced pressure to yield the crude product. Chromatography on silica gel eluting with 0-10% (9:1 MeOH/.880 NH₃) in DCM gave the **title compound** (0.196 g); ESMS *m/z* 944.8 [M+H]⁺.

d) 4''-Propenyl-erythromycin A-(9E)-O-2-(N,N-diethylamino)ethyloxime

- A solution of **Intermediate 36c** (0.21 g, 0.22 mmol) in methanol (15 mL) was stirred at 55°C. After 16 h the mixture was evaporated under reduced pressure and the crude product purified by chromatography over silica gel eluting with 0-11% (9:1 MeOH/.880
35 NH₃) in DCM gave the **title compound** (0.17 g); ESMS *m/z* 902.6 [M+H]⁺.

Intermediate 37: 6-(3-(Cyclopropylamino)prop-1-yl)-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester

- 40 **a) 6-(3-Hydroxypropyn-1-yl)-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester**

Intermediate 1c (15.0 g) and copper (I) iodide (0.74 g) in dry acetonitrile (300 mL) and triethylamine (250 mL) were degassed and covered with Argon.

Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II) (0.87 g) and propargyl alcohol (3.4 mL) were added. The mixture was stirred under argon for 30 min. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and triturated with EtOAc. The solid material was filtered off, washed with EtOAc and dried, then taken up in ethanol and DCM and stirred with charcoal for 30 min. The filtered solution was evaporated under reduced pressure to yield the **title compound** as a solid (10.8 g); ESMS m/z 315.0 $[M+H]^+$.

b) 6-(3-Hydroxyprop-1-yl)-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester

Intermediate 37a (10.8 g) in DCM (500 mL) was hydrogenated at 20°C and 1 atm over 10% palladium on carbon (1.0g). After 16 h the catalyst was filtered off and washed well with DCM. The combined filtrates were rehydrogenated at 20°C and 1 atm over 10% palladium on carbon (1.0g). After a further 20 h the catalyst was filtered off and washed well with DCM. The combined filtrates were evaporated under reduced pressure to dryness to give the **title compound** (10.01 g); ESMS m/z 319.1 $[M+H]^+$.

c) 6-(3-Oxoprop-1-yl)-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester

To a stirred solution of oxalyl chloride (4.4 mL) in DCM (100 mL) at -78°C was treated with dimethyl sulfoxide (4.47 mL) in DCM (10 mL). After 15 min **Intermediate 37b** (8.03 g) in DCM (10 mL) was added over 5 min. The reaction was stirred at -78°C for 1.5 h, then triethylamine (17.5 mL) was added and the reaction warmed to 0°C. Brine was added and the organic layer collected, washed with more brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated under reduced pressure to give the **title compound** (8.1 g); δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.87 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.92 (6H, s), 3.09 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.41 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 2.0$ & 8.8 Hz), 8.02 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.74 (1H, s), 9.84 (1H, t, $J = 1.1$ Hz).

d) 6-(3-(Cyclopropylamino)prop-1-yl)-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester

Intermediate 37b (0.8 g) and cyclopropylamine (0.87 mL) in DCM (10 mL) was treated with 1 Å molecular sieves (1 g). After stirring for 30 min sodium triacetoxymethylborohydride (1.1 g) was added followed after 5 min by acetic acid (26 drops). After 1 h the solution was decanted from the sieves, washed twice with saturated sodium hydrogen carbonate and with brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel eluting with 4-8 % (9:1 MeOH/880 NH_3) in DCM gave the **title compound** (0.566 g); ESMS m/z 358.1 $[M+H]^+$.

Intermediate 38 4"-O-Allyl Erythromycin A-(9E)-(cyanomethyl)oxime

40

a) Erythromycin A-(9E)-(1-isopropoxycyclohex-1-yl) oxime

Erythromycin (9E)-oxime hydrochloride (US2003/0023053A1) (10.2g) in DCM (100 mL) at 5°C was treated with 1,1-diisopropoxycyclohexane (15.1 mL) and pyridinium bromide (0.05 g). After 15 min the cooling bath was removed and the reaction stirred for a further 1 h. The solution was washed with 5% aq. sodium hydrogen carbonate, dried (Na₂SO₄) and
5 evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica eluting with 0-8% (9:1MeOH/.880 ammonia) in DCM gave the **title compound** as a white foam (9.76 g); ES *m/z* 889.7 [M+H]⁺.

b) 2'-O-Acetyl-erythromycin A-(9E)-(1-isopropoxycyclohex-1-yl) oxime
10 **Intermediate 38a** (9.76 g) and sodium hydrogen carbonate (1.1 g) in DCM (100 mL) was treated with acetic anhydride (1.24 mL). After stirring for 24 h the mixture was washed with water, dried (Na₂SO₄) and evaporated under reduced pressure to give the **title compound** as a white foam (9.95 g); ES *m/z* 931.8 [M+H]⁺.

c) 2'-O-Acetyl-erythromycin A-(9E)-(1-isopropoxycyclohex-1-yl) oxime-11,12-carbonate
15 **Intermediate 38b** (9.95 g) and pyridine (8.63 mL) in DCM (100 mL) at 0°C was treated dropwise with a solution of triphosgene (3.18 g) in DCM (20 mL). After 1 h, the mixture was evaporated under reduced pressure and the residue dissolved in EtOAc washed with
20 saturated aq. sodium hydrogen carbonate, brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated under reduced pressure. The residue was taken up in MeOH/Toluene and evaporated under reduced pressure to remove pyridine. Chromatography on silica eluting with 0-10% (9:1MeOH/.880 ammonia) in DCM gave the **title compound** as a white foam (8.87 g); ES *m/z* 957.6 [M+H]⁺.

d) 2'-O-Acetyl-4''-O-allyl-erythromycin A-(9E)-(1-isopropoxycyclohex-1-yl) oxime-11,12-carbonate
25 **Intermediate 38c** (9.87 g), allyl *t*-Butyl carbonate (2.45 g) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.36 g) in THF (150 mL) was refluxed under argon for 1h. Further allyl *t*-Butyl carbonate (2.45 g) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.36 g) was added and the reflux continued. After a further 1 h, the reaction was cooled and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica eluting with 0-7% (9:1MeOH/.880 ammonia) in DCM gave the **title compound** as a white foam (9.8 g); ES
30 *m/z* 997.9 [M+H]⁺.

e) 4''-O-Allyl-erythromycin A-(9E)-(1-isopropoxycyclohex-1-yl) oxime-11,12-carbonate
35 **Intermediate 38d** (9.38 g) in methanol (200 ml) was warmed to 55 °C for 16 h. The reaction was cooled and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica eluting with 2-8% (9:1MeOH/.880 ammonia) in DCM gave the **title compound** as a white
40 foam (6.0 g); ES *m/z* 955.8 [M+H]⁺.

f) 4''-O-Allyl-erythromycin A-(9E)-(1-isopropoxycyclohex-1-yl) oxime

Intermediate 38e (6.0 g) in acetonitrile (200 mL) and 10% aq potassium carbonate (80 mL) was refluxed for 12 h. After cooling the acetonitrile was removed by evaporation under reduced pressure. The mixture was diluted with saturated brine and extracted with DCM. The extract was dried (Na_2SO_4) and evaporated under reduced pressure.

5 Chromatography on silica eluting with 2-5% (9:1 MeOH/.880 ammonia) in DCM gave the **title compound** as a white foam (4.59 g); ES m/z 929.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

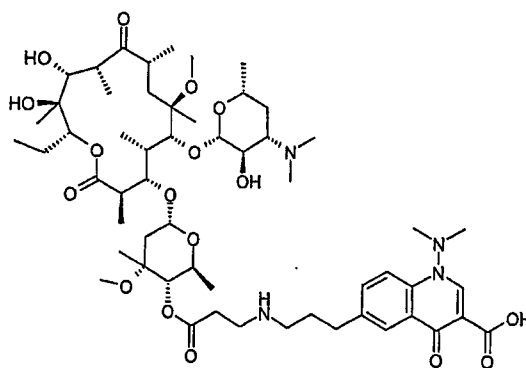
g) 4''-O-Allyl-erythromycin A-(9E)-oxime

Intermediate 38f (4.58 g) in methanol (30 mL), water (15 mL) and formic acid (1.5 mL) was heated at 40°C for 4 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue partitioned between DCM and saturated aq. sodium hydrogen carbonate. The organic layer was dried (Na_2SO_4) and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica eluting with 3-8% (9:1 MeOH/.880 ammonia) in DCM gave the **title compound** as a white foam (2.44 g); ES m/z 789.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

h) 4''-O-Allyl-erythromycin A-(9E)-(cyanomethyl)oxime

Intermediate 38g (2.44 g) and tetrabutylammonium bromide (0.1 g) in a rapidly stirred mixture of DCM (20 mL) and 2M sodium hydroxide (10 mL) was added chloroacetonitrile (0.3 mL). After 2 h the phases were separated and the aq extracted with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica eluting with 2-8% (9:1 MeOH/.880 ammonia) in DCM gave the **title compound** as a white foam (2.12 g); ES m/z 828.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

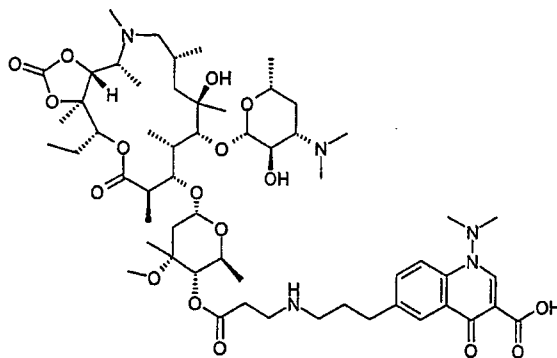
Example 1: 4''-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propylamino]propionyl}-6-O-methyl-erythromycin A



A mixture of **Intermediate 8** (2.6 g) and **Intermediate 1** (1.5 g) in DMSO (12 mL), water (8 drops) and triethylamine (1.92 mL) was heated at 80°C for 12h. The mixture was concentrated and the residue flash chromatographed on silica gel eluting with 0-14% (9:1 methanol/.880 NH_3) in DCM to give the **title compound** as a buff solid (2.2 g); δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 0.84 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.12 (18H, m), 1.19 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.21 (3H, d, $J = 7.6$ Hz), 1.24 (1H, m), 1.38 (3H, s), 1.49 (1H, m), 1.60-1.73 (3H, m), 1.79-1.96 (5H,

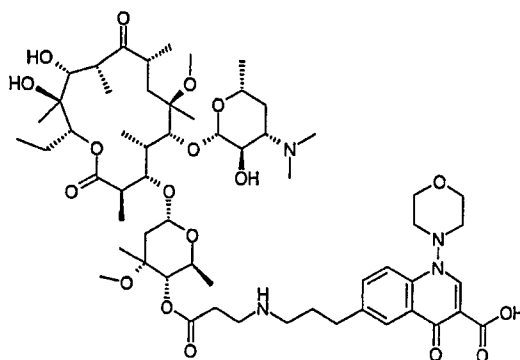
m), 2.33 (6H, s), 2.42 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 2.49-2.63 (4H, m), 2.68 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.85 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.90 (3H, m), 2.98 (6H, s), 3.00 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.18 (1H, s), 3.20 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 3.30 (3H, s), 3.40 (1H, broad), 3.65 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.72 (1H, m), 3.76 (1H, s), 3.77 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 4.00 (1H, s), 4.34 (1H, m), 4.57 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.68 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 4.99 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.29 (1H, s), 9.03 (1H, s); ESMS m/z 1091.9 $[M+H]^+$.

10 **Example 2: 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propylamino]propionyl}-azithromycin-11,12-carbonate**



15 A mixture of **Intermediate 10** (0.083 g) and **Intermediate 1** (0.049 g) in DMSO (0.5 mL), water (1 drop) and triethylamine (0.03 mL) was heated at 80°C for 42h. The mixture was concentrated and the residue chromatographed on silica gel eluting with 0-16% (9:1 MeOH/.880 NH₃) in DCM to give the **title compound** as a white solid (0.073 g); ESMS m/z 1118.9 $[M+H]^+$.

20 **Example 3: 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-(morpholin-4-yl)-4-oxo-6-quinolinyl)propylamino]propionyl}-6-O-methyl-erythromycin A**

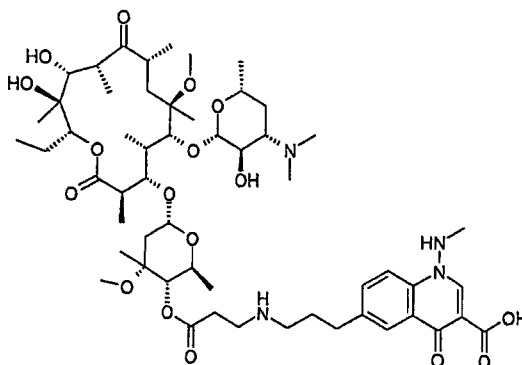


25 A mixture of **Intermediate 8** (0.080 g) and **Intermediate 2** (0.055 g) in DMSO (0.5 mL), water (1 drop) and triethylamine (0.03 mL) was heated at 80°C for 88 h. The mixture was

concentrated and the residue chromatographed on silica gel eluting with 0-20% (9:1 MeOH/.880 NH₃) in DCM. Purification by mass directed automatic preparative HPLC, followed by freeze drying from dilute aqueous ammonia, gave the **title compound** as a white solid (0.023 g); ESMS m/z 1133.9 [M+H]⁺.

5

Example 4: 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propylamino]propionyl}-6-O-methyl-erythromycin A

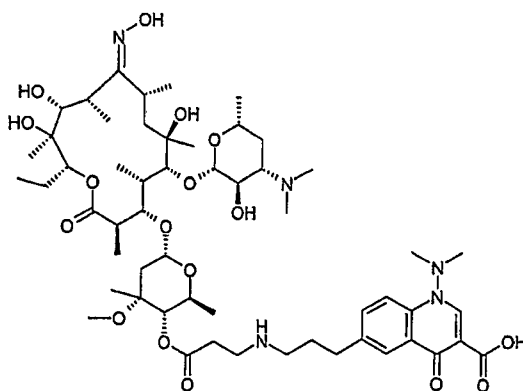


10

A mixture of **Intermediate 8** (0.080 g) and **Intermediate 3** (0.059 g) in DMSO (0.5 mL), water (1 drop) and triethylamine (0.03 mL) was heated at 80°C for 40 h. The mixture was concentrated and the residue chromatographed on silica gel eluting with 0-20% (9:1 MeOH/.880 NH₃) in DCM to give the **title compound** as a buff solid (0.036 g); ESMS m/z 1077.9 [M+H]⁺.

15

Example 5: 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propylamino]propionyl}-erythromycin A (9E)-oxime

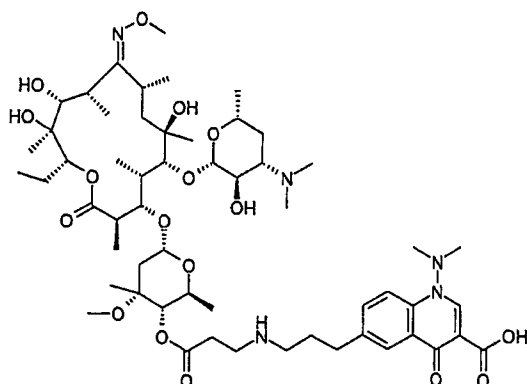


20

Using a similar procedure to that described in **Example 1**, **Intermediate 1** (0.09 g) and **Intermediate 4** (0.148 g) gave the **title compound** as a white solid; ESMS m/z 1092.8 [M+H]⁺.

25

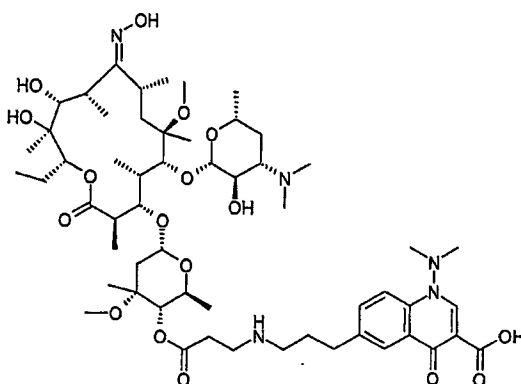
Example 6: 4''-O-[3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propylamino]propionyl]-erythromycin A (9E)-methoxime



5

Using a similar procedure to that described in **Example 1**, **Intermediate 1** (0.09 g) and **Intermediate 5** (0.150 g) gave the **title compound** as a white solid; ESMS m/z 1106.9 $[M+H]^+$.

10 **Example 7: 4''-O-[3-[3-(3-Carboxy-1-dimethylamino-1,4-dihydro-4-oxo-6-quinolinyl)propylamino]propionyl]-6-O-methyl-erythromycin A (9E)-oxime**



- 15 Using a similar procedure to that described in **Example 1**, **Intermediate 1** (0.07 g) and **Intermediate 6** (0.14 g) gave the **title compound** as a white solid; ESMS m/z 1108.0 $[M+H]^+$.

20 **Example 8: 4''-O-[3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propylamino]propionyl]-6-O-methyl-erythromycin A lactobionate salt**

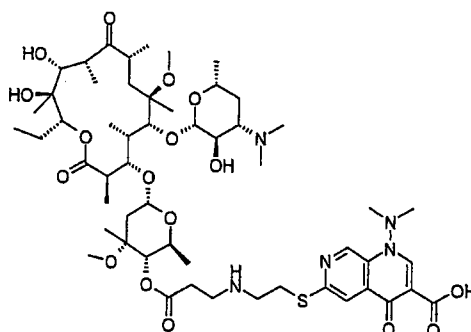
A solution of **Example 1** (2.26 g) in methanol (20 mL) was treated with a solution of lactobionic acid (0.74 g) in water (200 mL) at ca. 20°C. The methanol was evaporated under reduced pressure and the aqueous lyophilized to give the **title compound** as a

white freeze dried solid (2.7 g); ESMS m/z 1091.9 $[M+H]^+$, δ_H (400 MHz; CD_3OD) *inter alia* 4.44 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, lactobionate galactopyranosyl1-H).

5 **Example 9: 4''-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propylamino]propionyl}-6-O-methyl-erythromycin A citrate salt**

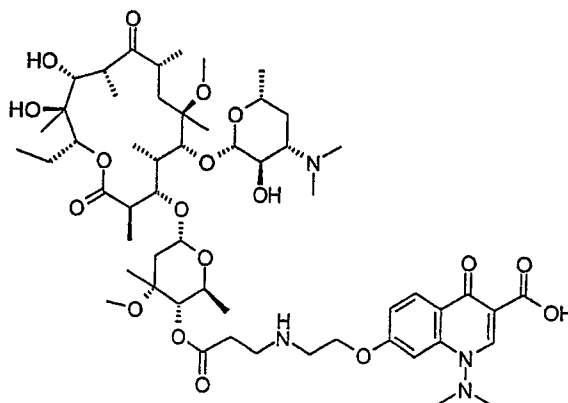
A solution of **Example 1** (1.09 g) in methanol (10 mL) was treated with citric acid (192 mg). The solution was evaporated under reduced pressure to give the title compound (1.28 g). A portion (400 mg) of this solid was dissolved in warm 1-propanol (50 mL) and
10 allowed to cool and crystallise to give the title compound as a white solid (0.210 g); ESMS m/z 1091.9 $[M+H]^+$.

15 **Example 10: 4''-O-{3-[2-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-[1,7]naphthyridin-6-ylsulfanyl)-ethylamino]propionyl}-6-O-methyl-erythromycin A**



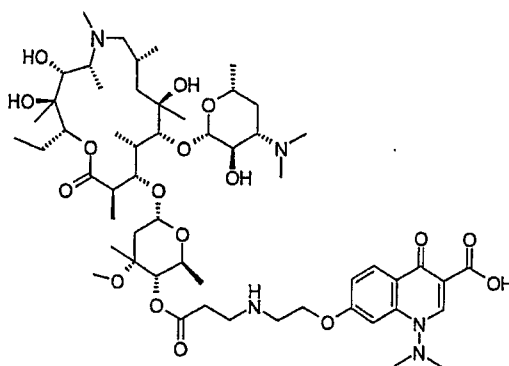
Using a similar procedure to that described in **Example 1**, **Intermediate 8** (0.080 g) and **Intermediate 11** (0.069 g) gave the title compound as a pale yellow solid (0.059 g);
20 ESMS m/z 1111.0 $[M+H]^+$.

Example 11: 4''-O-{3-[2-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-7-quinolinyl)oxyethylamino]propionyl}-6-O-methyl-erythromycin A



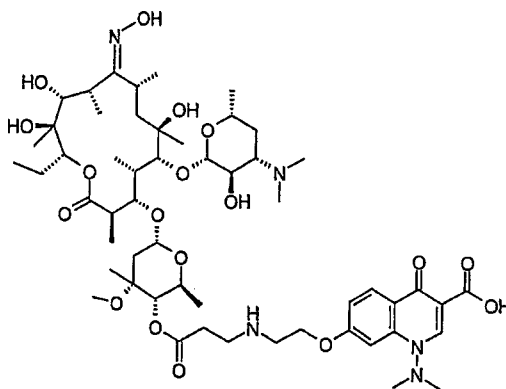
Using a similar procedure to that described in **Example 1**, **Intermediate 8** (0.080 g) and **Intermediate 12** (0.049 g) gave the **title compound** as a white solid (0.064 g); ESMS m/z 1094.0 $[M+H]^+$.

5 **Example 12: 4''-O-[3-[2-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-7-quinolinyl)oxyethylamino]propionyl]-azithromycin**



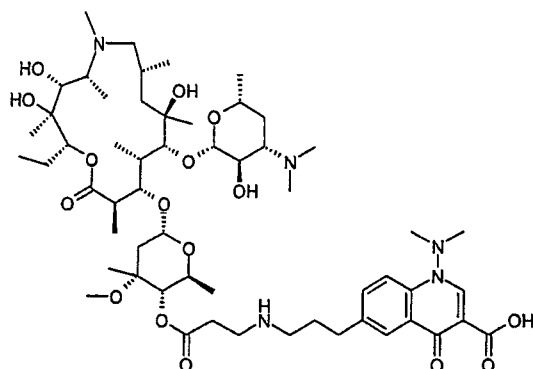
10 Using a similar procedure to that described in **Example 1**, **Intermediate 13** (0.080 g) and **Intermediate 12** (0.049 g) gave the **title compound** as a white solid (0.059 g); ESMS m/z 1095.1 $[M+H]^+$.

15 **Example 13: 4''-O-[3-[2-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-7-quinolinyl)oxyethylamino]propionyl]-erythromycin A (9E)-oxime**



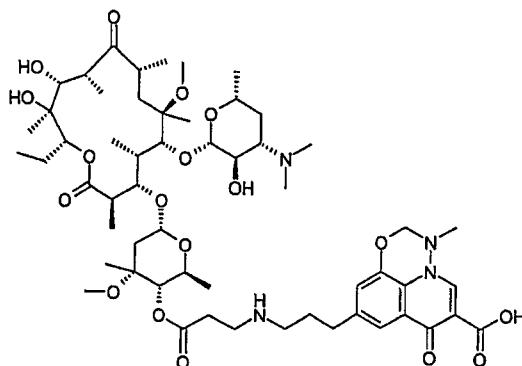
20 Using a similar procedure to that described in **Example 1**, **Intermediate 4** (0.080 g) and **Intermediate 12** (0.049 g) gave the **title compound** as a white solid, (0.042 g), ESMS m/z 1094.9 $[M+H]^+$.

25 **Example 14: 4''-O-[3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propylamino]propionyl]-azithromycin**



- 5 A mixture of **Intermediate 13** (0.16 g) and **Intermediate 1** (0.084 g) in dimethylsulfoxide (1.5 mL) and triethylamine (0.2 mL) was heated at 80°C for 20 h. The mixture was concentrated and the residue chromatographed on silica gel eluting with 0-12% (9:1 methanol/20M aq. ammonia) in DCM to give the **title compound** as a white solid (0.123 g); ESMS m/z 1093.0 $[M+H]^+$.

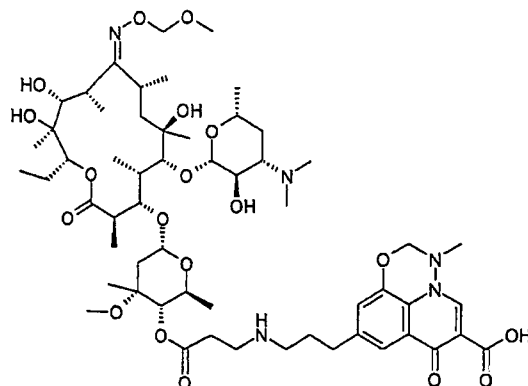
- 10 **Example 15: 4''-O-{3-[3-(6-Carboxy-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-[1,3,4]oxadiazino[6,5,4-*i*]quinolin-9-yl)propylamino]propionyl}-6-O-methyl-erythromycin A**



- 15 A mixture of **Intermediate 8** (0.128 g) and **Intermediate 14** (0.068 g) in dimethylsulfoxide (1.5 mL) and triethylamine (0.15 mL) was heated at 80°C for 20 h. The mixture was concentrated and the residue chromatographed on silica gel eluting with 0-12% (9:1 methanol/20M aq. ammonia) in DCM to give the **title compound** as a white solid (0.070 g); ESMS m/z 1105.9 $[M+H]^+$.

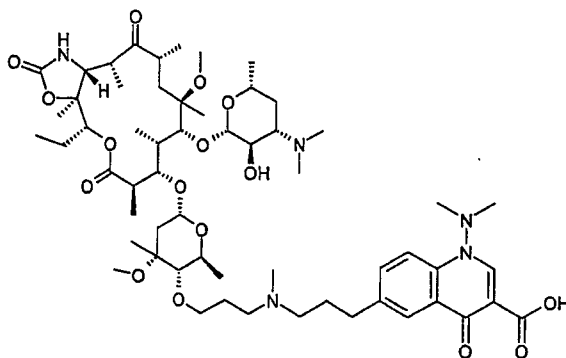
20

- Example 16: 4''-O-{3-[3-(6-Carboxy-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-[1,3,4]oxadiazino[6,5,4-*i*]quinolin-9-yl)propylamino]propionyl}-erythromycin A-(9E)-O-methoxymethyl oxime**



- 5 A mixture of **Intermediate 21** (0.135 g) and **Intermediate 14** (0.068 g) in dimethylsulfoxide (1.5 mL) and triethylamine (0.15 mL) was heated at 80°C for 20 h. The mixture was concentrated and the residue chromatographed on silica gel eluting with 0-12% (9:1 methanol/20M aq. ammonia) in DCM to give the **title compound** as a white solid (0.078 g); ESMS m/z 1151.0 $[M+H]^+$.

- 10 **Example 17: 4''-O-{[3-[(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyl]-methylamino]-propyl}-6-O-methyl-11-desoxy-11-(R)-amino-erythromycin A 11,12-carbamate**



- 15 a) **2'-O-Acetyl-4''-O-allyloxycarbonyl-6-O-methyl-erythromycin A 11,12-carbonate**
2'-O-Acetyl-6-O-methyl-erythromycin A (31.56 g) was dissolved in DCM (300 mL), cooled in an ice/salt bath, and pyridine (32 mL) added. To this solution was added a solution of triphosgene (10.69 g) in DCM (40 mL), keeping the temperature below -2°C. After stirring at -3°C to 4°C for 4.75 h, allyl alcohol (32 mL) was added dropwise. After 5 min at 0°C the
20 cooling bath was removed and stirring continued for 1 h. The mixture was then reduced in volume, diluted with EtOAc, washed with water (x 2), saturated sodium hydrogen carbonate (x 2), and brine (x 2), dried (MgSO₄), and evaporated under reduced pressure. This residue was dissolved in warm EtOAc / DCM, reduced to a low volume (~45 mL), and the product allowed to crystallise. Diethyl ether was then added and the solid filtered off, washing with more diethyl ether. This solid was dried under reduced pressure to give
25

the **title compound** as an off-white powder (28.5 g); ESMS m/z 900.5 $[M+H]^+$. Further product was obtained from the mother liquors, by chromatography.

b) 2'-O-Acetyl-4"-O-allyl-6-O-methyl-erythromycin A 11,12-carbonate

5 **Example 17a** (26.97 g) in THF (300 mL) was treated with tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.809 g) and triphenylphosphine (0.184 g) at reflux under argon. After 1.25 h, *t*-butyl allyl carbonate (F. Houlihan *et al*, *Can. J. Chem.* 1985, 63, 153; 12 mL) was added and the reflux continued for a further 3.5 h. The reaction was cooled and evaporated to dryness under reduced pressure to give a solid. This residue
10 was triturated with diethyl ether to give the **title compound** as an off-white solid (17.67 g); ESMS m/z 856.7 $[M+H]^+$. Further product was obtained from the mother liquors, by chromatography.

c) 2'-O-Acetyl-4"-O-allyl-6-O-methyl-11-desoxy-11-(R)-amino-erythromycin A 11,12-carbamate

15 **Example 17b** (25.65 g), carbonyldiimidazole (19.44 g) and imidazole (0.02 g) were dissolved in THF (230 mL) at 40°C, then DBU (4.93 mL) added. The mixture was stirred for 8 h at 63°C and 10 h at 55°C. The mixture was allowed to cool over 5.5 h, then further cooled to -10°C in an ice/salt bath before ammonia gas was added over 1 h and allowed
20 to reflux using a low temperature condenser. After stirring for 1 h at -20°C, the condenser was removed and the reaction allowed to warm to 21°C over 3 h. Argon was then bubbled through the mixture before the addition of potassium *tert*-butoxide (1 M in THF, 36 mL). After 3 h more potassium *tert*-butoxide (1 M in THF, 18 mL) was added. The mixture was then stirred for 16 h, reduced under reduced pressure to a small volume, diluted with
25 water and the mixture extracted with EtOAc (x 3). The combined organic extracts were washed with brine, dried, and evaporated under reduced pressure to give the crude solid product. This was triturated with diethyl ether to give the **title compound** as an off-white powder (8.43 g). A second batch of solid product was obtained, contaminated with imidazole. This was dissolved in EtOAc, washed with water, dried ($MgSO_4$) and
30 evaporated under reduced pressure to give the **title compound** as an off-white powder (9.2 g); ESMS m/z 855.8 $[M+H]^+$. Further product was obtained from the mother liquors, by chromatography.

d) 2'-O-Acetyl-4"-O-(3-hydroxypropyl)-6-O-methyl-11-desoxy-11-(R)-amino-erythromycin A 11,12-carbamate

35 **Example 17c** (20.54 g) in THF (150 mL) was treated with 9-borabicyclo[3.3.1]nonane (0.5 M in THF, 144 mL). After 1.25 h the solution was cooled to -14°C in an ice/salt bath then pre-mixed and cooled hydrogen peroxide (30% aq, 1.7 mL) in sodium hydroxide (2 N, 2.5 mL) was added over 20 min (max. temp. -4°C). After a further 5 min the reaction was
40 diluted with brine and extracted with EtOAc (x3). The combined organic extracts were washed with brine (x 3), dried ($MgSO_4$), and evaporated under reduced pressure to give the crude product. This was purified firstly by chromatography on silica gel (800 g), eluting

with 0 - 6% methanolic ammonia [2M] in DCM, to give a white foam (contaminated with cyclooctanediol), then by chromatography, eluting with EtOAc followed by 4 - 8% methanolic ammonia [2M] in DCM, to give the **title compound** as a white powder (13.34 g); ESMS m/z 873.8 $[M+H]^+$.

5

e) 2'-O-Acetyl-4"-O-(3-oxopropyl)-6-O-methyl-11-desoxy-11-(R)-amino-erythromycin A 11,12-carbamate

To **Example 17d** (2.15 g) in DCM (20 mL) was added Dess-Martin periodinane (3.44 g). Further portions of Dess-Martin periodinane (1.48 g, 0.16 g, 0.87 g and 0.71 g) were added after 50, 100, 130 and 250 min reaction time. After 360 min total reaction time, the reaction was diluted with DCM, washed with a mixture of aq sodium thiosulfate and aq sodium hydrogen carbonate, then brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure to give the crude **title compound** as a white foam (2.3 g), which was used without purification; ESMS m/z 871.8 $[M+H]^+$.

15

f) 2'-O-Acetyl-4"-O-{3-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propylamino]-propyl}-6-O-methyl-11-desoxy-11-(R)-amino-erythromycin A 11,12-carbamate

To **Example 17e** (1.27 g) in DCM (7 mL) was added 3A molecular sieves (0.7 g), sodium acetate (0.275 g) and **Intermediate 1** (0.57 g), followed by methanol (7 mL). Stirred for 5 min, then sodium cyanoborohydride (0.246 g) was added, followed by acetic acid (0.7 mL). Reaction mixture stirred for 30 min, then filtered and evaporated under reduced pressure, and again from toluene, to give a yellow gum. This residue was purified by chromatography on silica gel (100 g), eluting with 0 - 30% (20M aq. ammonia /methanol (1:9)) in DCM, to give impure **title compound** (0.776 g); ESMS m/z 1145.1 $[M+H]^+$.

25

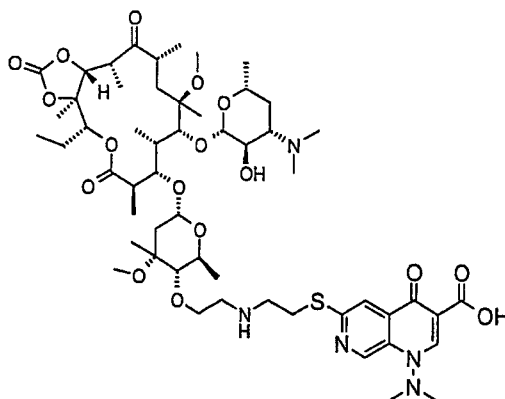
g) 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyl]methylamino}-propyl}-6-O-methyl-11-desoxy-11-(R)-amino-erythromycin A 11,12-carbamate

Example 17f (0.77 g) was dissolved in methanol and heated at 50°C for 21 h and 60°C for 0.5 h. evaporated under reduced pressure to dryness. This crude product was dissolved in chloroform (10 mL), then formic acid (0.192 mL) and formaldehyde (37% in water, 1.1 mL) added, and the mixture heated at 60°C for 1 h. Evaporation under reduced pressure to dryness gave a yellow gum. This residue was purified by chromatography on silica gel (40 g), eluting with 0 - 35% (20M aq. ammonia /methanol (1:9)) in DCM, to give the **title compound** as an off white powder (0.49 g); ESMS m/z 1117.0 $[M+H]^+$.

35

Example 18: 4"-O-(2-{2-(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-[1,7]-naphthyridine-6-ylsulfanyl)-ethylamino}-ethyl)-6-O-methyl-erythromycin A 11,12-carbonate

40



a) 2'-O-Acetyl-4''-O-(2-oxoethyl)-6-O-methyl-erythromycin A 11,12-carbonate

Example 17b (1.283 g) was dissolved in THF (10 mL) and water (2 mL), then osmium tetroxide (4% in water, 1 mL) added. After 5 min, N-methylmorpholine-N-oxide (50% in water, 0.53 mL) was added. Solution stirred for 2.75 h, then cooled in an ice bath and a solution of sodium metaperiodate (1.93 g) in water (20 mL) added slowly. Stirred, with cooling, for 0.25 h. Mixture filtered through Celite, washing well with EtOAc. Filtrate extracted with more EtOAc (x 2). Combined organic extracts washed with dilute aqueous sodium thiosulfate (x 2), water, and brine, dried (MgSO₄), and evaporated under reduced pressure to give the **title compound** as a pale brown foam (1.26 g); ESMS *m/z* 858.9 [M+H]⁺ and 876.9 [M+H₂O+H]⁺.

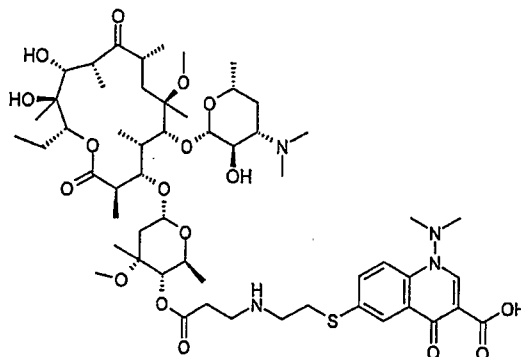
b) 2'-O-Acetyl-4''-O-(2-{2-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-[1,7]-naphthyridine-6-ylsulfanyl)-ethylamino}-ethyl)-6-O-methyl-erythromycin A 11,12-carbonate

To **Example 18a** (0.429 g) in methanol (10 mL) was added 3A molecular sieves (0.5 g), sodium acetate (0.123 g) and **Intermediate 11** (0.258 g). Stirred for 5 min, then sodium cyanoborohydride (0.063 g) was added. Reaction mixture stirred for 1 h, then more methanol (10 mL), and acetic acid (0.5 mL) were added. Stirred for a further 17 h then filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel (20 g), eluting with 0 - 24% (20M aq. ammonia /methanol (1:9)) in DCM, to give impure **title compound** as a pale yellow gum (0.046 g); ESMS *m/z* 1151.1 [M+H]⁺ and 1109.1 [M-Ac+2H]⁺.

c) 4''-O-(2-{2-(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-[1,7]-naphthyridine-6-ylsulfanyl)-ethylamino}-ethyl)-6-O-methyl-erythromycin A 11,12-carbonate

Example 18b (0.046 g) in methanol (10 mL) was heated at 55°C for 8 h and 50°C for 15.5 h. The solution was then evaporated under reduced pressure to dryness and purified by mass directed automatic preparative HPLC to give the required product. This material was then freeze dried from dilute aqueous ammonia to give the **title compound** as a pale yellow powder (0.019 g); ESMS *m/z* 1109.0 [M+H]⁺.

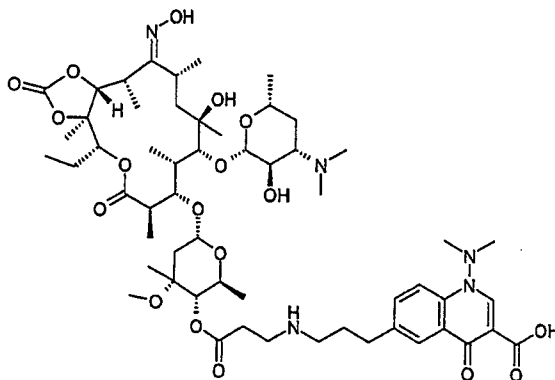
Example 19: 4"-O-{3-[2-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)sulfanylethylamino]propionyl}-6-O-methyl-erythromycin A



5

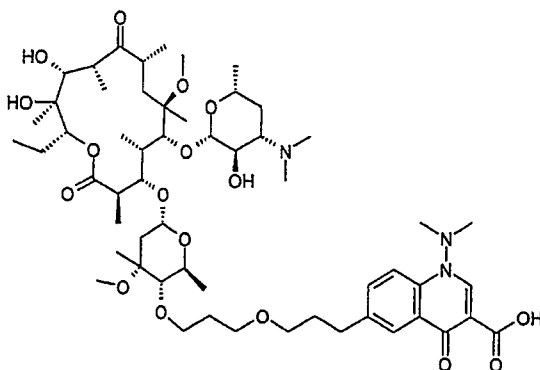
Using a similar procedure to that described in **Example 1**, **Intermediate 8** (0.120 g), and **Intermediate 15** (0.126 g) gave the **title compound** as a white solid (0.107 g); ESMS m/z 1110.0 $[M+H]^+$.

10 **Example 20: 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propylamino]propionyl}-erythromycin A-(9E)-oxime-11,12-carbonate**



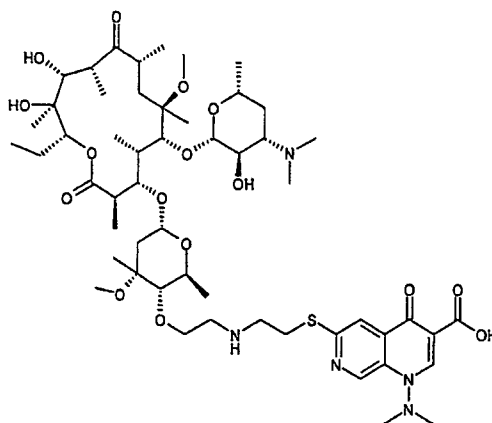
15 Using a similar procedure to that described in **Example 1**, **Intermediate 16** (0.124 g) and **Intermediate 1** (0.073 g) gave the **title compound** as a white solid (0.098 g); ESMS m/z 1119.1 $[M+H]^+$.

20 **Example 21: 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-propyl}-6-O-methyl-erythromycin A**



To **Intermediate 18** (0.3 g) and **Intermediate 17** (0.65 g) in THF (5 mL) under argon was added tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0.020 g). The reaction was heated to reflux for 75 min after which time further tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0.040 g) was added. After refluxing for a further 3.25 h **Intermediate 17** (0.6 g) and tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0.030 g) were added. After a further 2.5 h reflux, the reaction was cooled and evaporated under reduced pressure to dryness. The residue was taken up in acetonitrile (20 mL) and water (20 mL) containing formic acid (0.08 mL) and left for 20 h. Further formic acid (0.04 mL) was added. After a further hour, the reaction was evaporated under reduced pressure to dryness, the residue was purified by chromatography on silica gel eluting with 3-7.5% (2M methanolic ammonia) in DCM to yield impure 4''-O-{3-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-prop-2-en-1-yl}-6-O-methyl-erythromycin A ethyl ester as a gum (0.38 g); ESMS m/z 1105.0 $[M+H]^+$. This material in ethanol was hydrogenated at room temperature and 1 atm over 10% Pd/C (0.1 g) for 3 h. The reaction was filtered, and the filtrate evaporated under reduced pressure to give impure 4''-O-{3-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-propyl}-6-O-methyl-erythromycin A ethyl ester (0.35 g) as a gum, ESMS m/z 1107.0 $[M+H]^+$. This material (0.35 g), in 1,4-dioxan (20 mL) under argon was treated with water (5 mL) containing lithium hydroxide (0.044 g). After stirring for 90 min, the reaction mixture was evaporated under reduced pressure to low volume, and the residue taken up in water and solid CO_2 added. After evaporation under reduced pressure to dryness, the residue was purified by mass directed automatic preparative HPLC followed by chromatography on silica gel eluting with 0-15% (9:1 methanol/20M aq. ammonia) in DCM to give the **title compound** as a white solid foam (0.028 g); ESMS m/z 1079.1 $[M+H]^+$.

Example 22: 4''-O-{2-[(2-{[3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-1,7-naphthyridin-6-yl]thio}ethyl)amino]ethyl}-6-O-methyl-erythromycin A



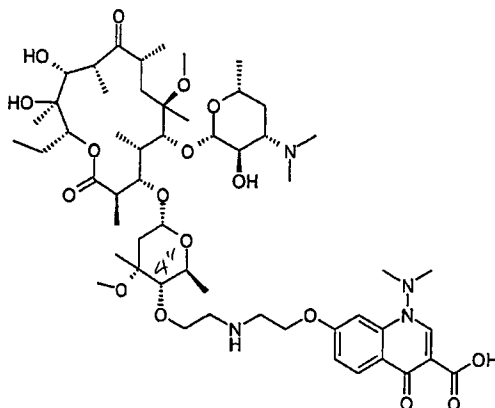
a) 9-Dihydro-9-methoxy-4''-O-2-oxoethyl-2',11-bis-O-trimethylsilyl-6-O-methyl-9,12-anhydro-erythromycin A

To **Intermediate 18d** (2.0 g) in THF (3 mL) and water (1 mL) under argon was added osmium tetroxide (4% solution in water, 1 mL). After 5 min *N*-methyl morpholine *N*-oxide (0.36 g) was added. After stirring for 1 h the reaction was diluted with THF (18 mL) and water (30 mL) and cooled to 0°C. Sodium periodate (2.9 g) in water (30 mL) was added. After stirring for 10 m, the reaction mixture was filtered and the solid washed with EtOAc (50 mL). The filtrates were combined and the phases separated. The organic layer was washed with sat. aq. sodium thiosulfate (2x25 mL). After drying with magnesium sulfate, the solution was evaporated under reduced pressure to give a grey foam. This material was dissolved in THF (20 mL) and water (30 mL), and cooled to 0°C. Sodium periodate (1.5 g) in water (15 mL) was added. After stirring for 15 min, the reaction mixture was filtered and the solid washed with EtOAc (50 mL). The filtrates were combined and the phases separated. The organic layer was washed with sat. aq. sodium thiosulfate (2x25 mL). After drying with magnesium sulfate, the solution was evaporated under reduced pressure to give the **title compound** as a grey foam (1.6 g); ESMS m/z 966.8 $[M+H_2O+H]^+$.

b) 4''-O-{2-[(2-{[3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-1,7-naphthyridin-6-yl]thio}ethyl)amino]ethyl}-6-O-methyl-erythromycin A

To **Example 22a** (0.3 g) in methanol (3 mL) was added **Intermediate 11** (0.138 g) in methanol (5 mL), acetic acid (0.1 mL), and a solution of sodium cyanoborohydride (0.032 g) in methanol (0.5 mL). The reaction was stirred for 3 h then evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in acetonitrile (25 mL), and treated with 1.2% aq. formic acid (25 mL) for 20 h at 4°C before evaporating under reduced pressure to dryness. The crude product was purified by mass directed automatic preparative HPLC) followed by chromatography on silica gel eluting with 5-15% (9:1 methanol/20M aq. ammonia) in DCM to give the **title compound** as a white solid foam (0.016 g); ESMS m/z 1082.9 $[M+H]^+$.

Example 23: 4''-O-{2-[2-{[3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-7-quinolinyl]oxy}ethyl]amino}ethyl]-6-O-methyl-erythromycin A

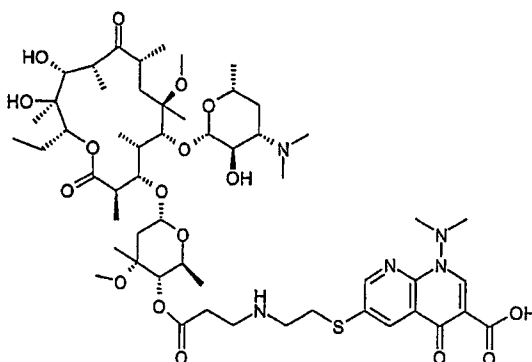


5

To **Example 22a** (0.35 g) in methanol (3 mL) was added **Intermediate 12** (0.164 g) in methanol (5 mL) and dimethylformamide (5 mL), acetic acid (0.1 mL), 3A molecular sieves (0.5 g) sodium acetate (0.1 g) and a solution of sodium cyanoborohydride (0.037 g) in methanol (0.5 mL). The reaction was stirred for 1 h then filtered. The solid was washed with methanol and the combined filtrates evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in acetonitrile (25 mL), and treated with 0.6% aq. formic acid (25 mL) for 20 h at 4°C before evaporating under reduced pressure to dryness. The crude product was purified by mass directed automatic preparative HPLC followed by chromatography on silica gel eluting with 5-15% (9:1 methanol/20M aq. ammonia) in DCM to give the **title compound** as an off-white solid foam (0.040 g); ESMS m/z 1066.0 $[M+H]^+$.

15

Example 24: 4''-O-{3-[2-{[6-Carboxy-8-dimethylamino-5-oxo-5,8-dihydro-1,8-naphthyridin-3-yl]thio}ethyl]amino}propionyl]-6-O-methyl-erythromycin A



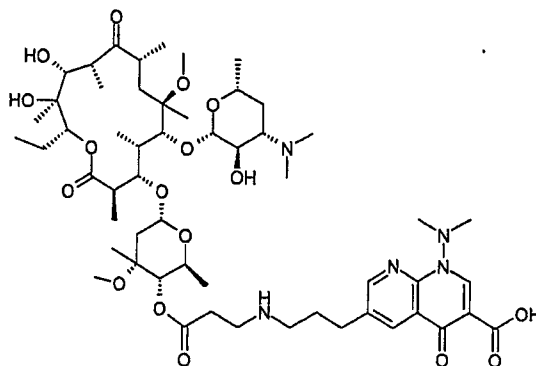
20

A mixture of **Intermediate 8** (0.12 g) and **Intermediate 19** (0.126 g) in DMSO (1 mL), water (1 drop) and triethylamine (0.084 mL) was heated at 80°C for 24 h, 90°C for 72 h and 100°C for 24 h. The crude product was purified by mass directed automatic preparative HPLC followed by chromatography on silica gel eluting with 0-20% (9:1

25

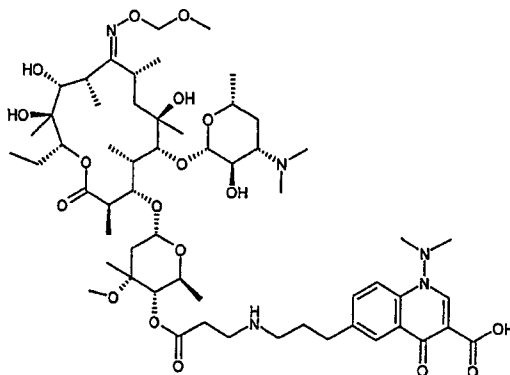
methanol/20M aq. ammonia) in DCM to give the **title compound** as an off-white solid foam (0.061 g); ESMS m/z 1110.9 $[M+H]^+$.

5 **Example 25: 4''-O-[3-[3-[6-Carboxy-8-dimethylamino-5-oxo-5,8-dihydro-1,8-naphthyridin-3-yl]]propylamino]propionyl]-6-O-methyl-erythromycin A**



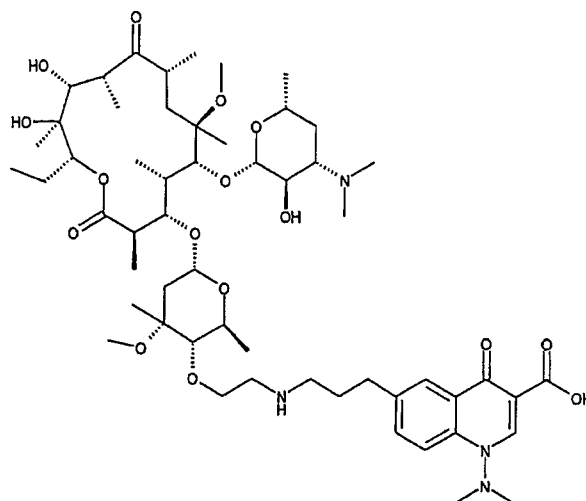
10 A mixture of **Intermediate 8** (0.12 g) and **Intermediate 20** (0.126 g) in DMSO (1 mL), water (1 drop) and triethylamine (0.084 mL) was heated at 80°C for 16 h. The crude product was purified by mass directed automatic preparative HPLC followed by chromatography on silica gel eluting with 0-20% (9:1 methanol/20M aq. ammonia) in DCM to give the **title compound** as an off-white foam (0.037 g); ESMS m/z 1093.0 $[M+H]^+$.

15 **Example 26: 4''-O-[3-[3-(3-Carboxy-1-dimethylamino-1,4-dihydro-4-oxo-6-quinolinyl)]propylamino]propionyl]erythromycin A-(9E)-O-methoxymethyloxime**



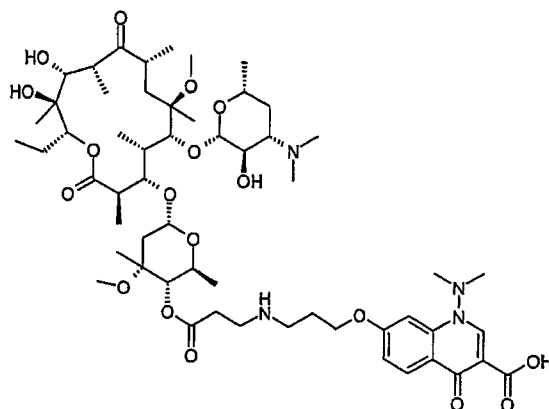
20 Using a similar procedure to that described in **Example 1**, **Intermediate 1** (0.038 g) and **Intermediate 21** (0.070 g) gave the **title compound** as a white solid; ESMS m/z 1137.0 $[M+H]^+$.

25 **Example 27: 4''-O-[2-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)]propylamino]ethyl]-6-O-methyl-erythromycin A**



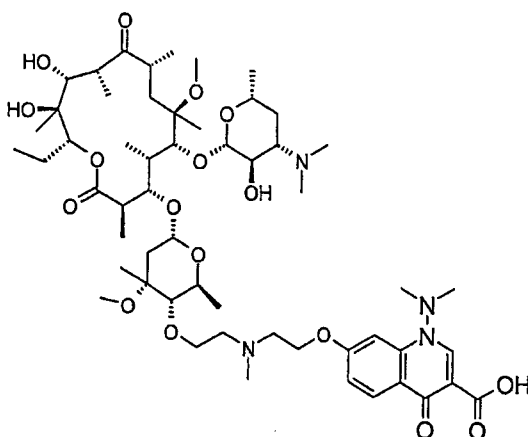
Intermediate 23 (0.64 g), Intermediate 1 (0.388 g), sodium acetate (0.082 g) and acetic acid (0.06 mL) in methanol (15 mL) were treated with a solution of sodium cyanoborohydride (0.093 g) in methanol (2 mL). After 1.5 h the reaction was evaporated under reduced pressure and purified by chromatography on silica gel eluting with 3-15% (9:1 methanol/20M aq. ammonia) in DCM to give the **title compound** as a yellow solid foam (0.07 g); ESMS m/z 1064.1 $[M+H]^+$.

Example 28: 4''-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-7-quinolinyl)oxy]propylamino}propionyl]-6-O-methyl-erythromycin A



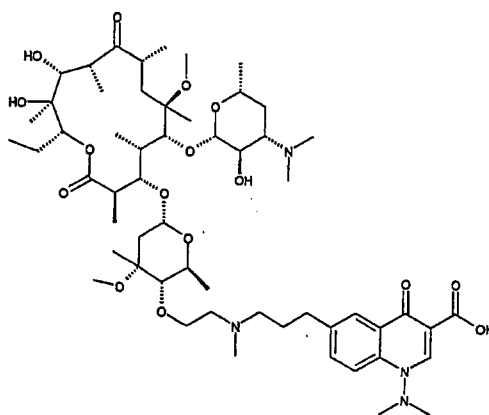
A mixture of Intermediate 8 (0.08 g) and Intermediate 25 (0.055 g) in DMSO (0.5 mL), water (1 drop) and triethylamine (0.04 mL) was heated at 80°C for 35 h. The mixture was diluted with DCM, washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and water, dried (Na_2SO_4), concentrated and the residue flash chromatographed on silica gel eluting with 10-18% (9:1 MeOH/.880 NH_3) in DCM to give the title compound as a white solid (0.055 g); ESMS m/z 1108.1 $[M+H]^+$.

Example 29: 4''-O-{2-[(2-{[3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-7-quinolinyl]oxy}ethyl)methylamino]ethyl]-6-O-methyl-erythromycin A



Example 23 (0.033 g) was dissolved in chloroform (2.5 mL), then formic acid (0.008 mL) and formaldehyde (37% in water, 0.008 mL) added, and the mixture heated at reflux for 15 min. The reaction was evaporated under reduced pressure to dryness, taken up in acetonitrile (5 mL) and water (5 mL) and evaporated under reduced pressure to dryness. This residue was purified by mass directed automatic preparative HPLC followed by freeze drying from dilute aqueous ammonia to give the **title compound** as a white solid (0.008 g); ESMS m/z 1079.9 $[M+H]^+$.

Example 30: 4''-O-{2-[(3-[3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyl]propyl)methylamino]ethyl}-6-O-methyl-erythromycin A; and D-tartrate, phosphate and fumarate salts



a) 4''-O-{2-[(3-[3-Carboxy-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyl]propyl)methylamino]ethyl}-6-O-methyl-erythromycin A ethyl ester
Intermediate 23 (91.5 g) in DCM (1 L) was stirred under argon with **Intermediate 24** (33.6 g), and 3A molecular sieves (45 g) for 30 min, then sodium triacetoxo borohydride (45.1 g) was added. After 40 min the solution was decanted from the molecular sieves, which were extracted with more DCM. The combined DCM solutions were washed with

water (2x250mL) and 5% potassium carbonate (250 mL), the combined aqueous extracted with DCM (50 mL) and the combined DCM solutions dried (Na_2SO_4) and evaporated under reduced pressure to a yellow solid foam (156.4 g). This was purified using 3 Biotage 75 800g columns eluting with 0-6.5%(10:1 MeOH/.880 NH_3) in DCM to give the **title compound** (65.1 g); ES m/z 1106.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) 4''-O-{2-[(3-[3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyl]propyl)methylamino]ethyl}-6-O-methyl-erythromycin A D-tartrate salt

Example 30a (65.1 g) in THF (550 mL) was treated with 0.5M LiOH (283 mL) at room temperature under argon. After 2.5 h 1M sodium dihydrogen phosphate was added to give a pH of approximately 11, and the mixture extracted with diethyl ether (500 mL). On standing a white crystalline solid separated from the organic layer, collection by filtration, washing with ether and drying gave 1.3g, ES m/z 1078.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

The aqueous layer was treated with a small amount of phosphoric acid, giving a pH 10.4 when a solid rapidly separated. This was collected by filtration to give 125 g of wet solid. A portion of this (109 g) was slurried in water and DCM (400 mL) and the pH adjusted to 7.2 with 1M sodium dihydrogen phosphate. The aqueous was extracted with a further 400 mL DCM, the combined extracts were dried (Na_2SO_4) and evaporated under reduced pressure to give a pale foam (47.8 g). This material was dissolved in acetone (3.5 L) at 42°C and treated with D-tartaric acid (6.66 g in 240 mL water) and seeded with authentic material. After stirring at 20°C for 4 h with final ice bath cooling, the solid was filtered off, washed with acetone and dried under reduced pressure to give the **title compound** as a white powder (43.6 g); ES m/z 1077.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, δ_{H} (400 MHz; $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$) *inter alia* 4.37 (2H, s, tartrate H-2 and -3).

c) 4''-O-{2-[(3-[3-Carboxy-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyl]propyl)methylamino]ethyl}-6-O-methyl-erythromycin A

Example 30b (20 g) was converted to free base by stirring with 0.1 M aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The solution was extracted with DCM, dried (Na_2SO_4) and evaporated under reduced pressure to a solid white foam. This material was treated with water, the mixture sonicated and partially evaporated at reduced pressures down to 60 mbar to give a fine solid slurry. The solid was collected by filtration and dried under vacuum at 35°C over phosphorus pentoxide to give the **title compound** as a white powder (16.27 g); ES m/z 1077.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

d): 4''-O-{2-[(3-[3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyl]propyl)methylamino]ethyl}-6-O-methyl-erythromycin A phosphate salt

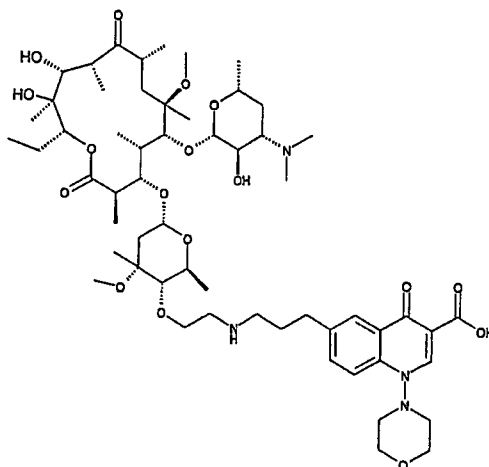
Example 30c (9.1 g) in acetonitrile (450 mL) was treated with a solution of phosphoric acid (1.656 g) in water (40 mL) and acetonitrile (90 mL). The hazy solution was filtered

through kieselguhr and allowed to crystallize overnight at 20°C and 3 h at 4°C. The white solid was filtered off, washed with acetonitrile and dried to give the **title compound**, 8.238 g. ES m/z 1077.9 $[M+H]^+$.

5 **e): 4''-O-{2-[(3-[3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyl]propyl)methylamino]ethyl}-6-O-methyl-erythromycin A fumarate salt**

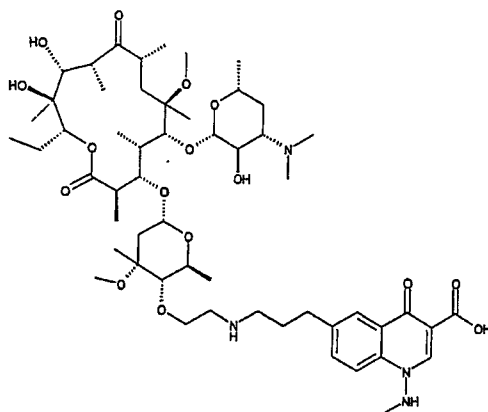
To **Example 30c** (231.7 mg) was added isopropanol (2 mL). The solution was stirred for 15 minutes and then fumaric acid (52.42 mg, 2.1 equiv.) was added to the solution. The
10 slurry was heated to 50°C and left stirring overnight. The next day the slurry was filtered, washed with isopropanol and dried in a vacuum oven at 50°C with a slow flow of nitrogen to yield the **title compound** as a white solid (112.2 mg). δ_H (DMSO- d_6) *inter alia* 6.55 (s, fumarate H-2 and-3).

15 **Example 31: 4''-O-{2-[(3-[3-Carboxy-1-(morpholin-4-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyl]propyl)amino]ethyl}-6-O-methyl-erythromycin A**



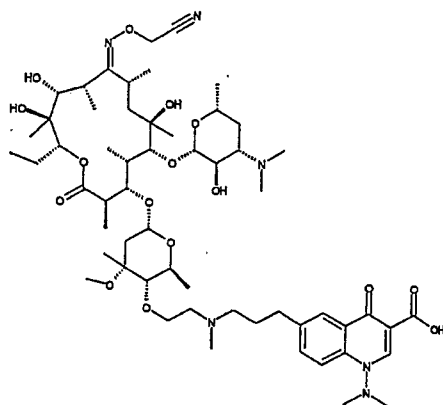
Intermediate 23 (0.292 g), **Intermediate 2** (0.164 g), sodium acetate (0.051 g), 3A
20 molecular sieves (0.15 g) and acetic acid (0.15 mL) in methanol (15 mL) were treated with sodium cyanoborohydride (0.026 g). The reaction was stirred at 20°C for 2 h and at 0°C overnight. The reaction mixture was diluted with DCM and filtered through celite. The filtrate was evaporated under reduced pressure to dryness. The residue was purified by chromatography on silica gel eluting with 12-20% (9:1 methanol/20M aq. ammonia) in
25 DCM and the product containing fractions repurified by mass directed automatic preparative HPLC followed by freeze drying from dilute aqueous ammonia to give the **title compound** as a white solid (0.015 g); ESMS m/z 1105.9 $[M+H]^+$.

30 **Example 32: 4''-O-{2-[(3-[3-Carboxy-1-methylamino-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyl]propyl)amino]ethyl}-6-O-methyl-erythromycin A**



Intermediate 23 (0.40 g), Intermediate 3 (0.236 g), sodium acetate (0.117 g), 3A molecular sieves (0.30 g) and acetic acid (0.3 mL) in methanol (10 mL) were treated with sodium cyanoborohydride (0.060 g). The reaction was stirred at 20°C for 2 h and at 0°C overnight. The reaction mixture was diluted with DCM and filtered through celite. The filtrate was evaporated under reduced pressure to dryness. The residue was purified by chromatography on silica gel eluting with 14-22% (9:1 methanol/20M aq. ammonia) in DCM and the product containing fractions repurified by mass directed automatic preparative HPLC followed by freeze drying from dilute aqueous ammonia to give the title compound as a white solid (0.011 g); ESMS m/z 1049.7 $[M+H]^+$.

Example 33: 4''-O-{2-[(3-[3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyl]propyl)methylamino]ethyl}-erythromycin A-(9E)-(cyanomethyl)oxime



a) 4''-O-{2-[(3-[3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyl]propyl)methylamino]ethyl}-erythromycin A-(9E)-(cyanomethyl)oxime ethyl ester

Intermediate 38 (0.75 g) in DCM (20 mL) and methanol (2 mL) was cooled to -78°C under argon and TFA (0.14 mL) added. Ozonised oxygen was bubbled in until a blue colour developed. Argon was bubbled through the mixture to flush out the ozone, then dimethyl sulfide (0.27 mL) and triethylamine (0.38 mL) were added. The reaction was allowed to warm to 20°C and stirred for 30 min.

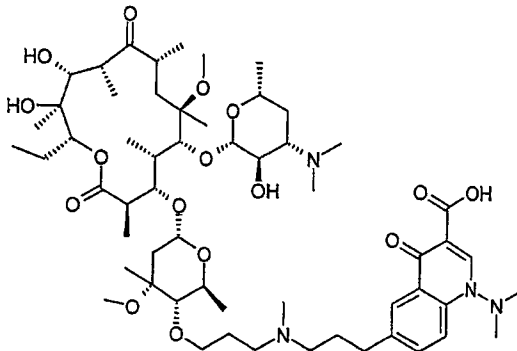
The reaction mixture was washed with water, dried (Na_2SO_4) and evaporated under reduced pressure to dryness. The crude erythromycin-4"-O-(2-oxoethyl)-(9E)-(cyanomethyl)oxime (0.81 g) was used without purification.

A portion of this material (0.27 g), **Intermediate 24** (0.12 g), and 3A molecular sieves (0.15 g) in DCM (10 mL) were stirred for 15 min. Sodium triacetoxo borohydride (0.128 g) was added followed after 5 min by acetic acid (2 drops). After 45 min the solution was decanted from the molecular sieves, which were extracted with more DCM. The combined DCM solutions were evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica eluting with 2-8% (9:1MeOH/.880 ammonia) in DCM gave the **title compound** as a yellow foam (0.28 g); ES m/z 1146.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) 4"-O-{2-[(3-[3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyl]propyl)methylamino]ethyl}-erythromycin A-(9E)-(cyanomethyl)oxime

Example 33a (0.28 g) in THF (10 mL) was treated with 0.5M LiOH (0.95 mL) at room temperature under argon. After 4 h 1M formic acid (0.03 mL) was added and the mixture evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica eluting with 6-14% (9:1MeOH/.880 ammonia) in DCM gave the **title compound** as a white foam (0.084 g); ES m/z 1117.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Example 34: 4"-O-{3-[(3-[3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyl]propyl)methylamino]propyl}-6-O-methyl-erythromycin A



a) 4"-O-(3-Hydroxypropyl)-6-O-methyl-erythromycin A

Intermediate 22 (2.361 g) was dissolved in THF (15 mL), then 9-BBN (0.5M in THF, 12 mL) added. More 9-BBN (16 mL) was added portionwise over 2.5 h. The mixture was stirred for a total of 4 h. Cooled to -4°C then a pre-cooled mixture of hydrogen peroxide (27% in water, 6 mL) and sodium hydroxide (2N, 4.5 mL) added slowly, maintaining temperature below 5°C . The reaction mixture was then diluted with brine and extracted with EtOAc (x3). The combined organic extracts were washed with brine (x3), dried and evaporated under reduced pressure to give a gummy white foam. Chromatography on silica gel (100 g) eluting with EtOAc then 2-8% (9:1MeOH/.880 ammonia) in DCM gave the **title compound** as a white foam (1.738 g); ESMS m/z 806.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

///

b) 4''-O-{3-[(3-[3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyl]propyl)amino]propyl}-6-O-methyl-erythromycin A ethyl ester

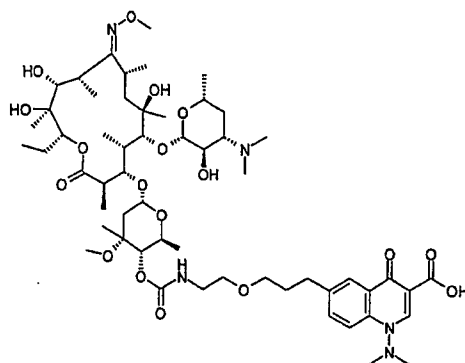
To **Example 34a** (0.403 g) in DCM (20 mL) was added Dess-Martin periodinane (0.424 g). The mixture was stirred for 1 h, then diluted with DCM, washed with aqueous sodium thiosulphate / sodium hydrogen carbonate solution (x2), and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated under reduced pressure to give crude 4''-O-(3-oxopropyl)-6-O-methyl-erythromycin A (0.56 g), which was used without purification.

This material (0.56 g) in DCM (10 mL) was stirred under argon with **Intermediate 24** (0.199 g) and 3A molecular sieves (0.25 g) for 1 min, then sodium triacetoxo borohydride (0.213 g) was added. After 20 min the solution was filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel (40 g) eluting with 2-7.5% (9:1MeOH/.880 ammonia) in DCM to give the **title compound** as a white foam (0.418 g); ESMS *m/z* 1119.9 [M+H]⁺.

c) 4''-O-{3-[(3-[3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyl]propyl)methylamino]propyl}-6-O-methyl-erythromycin A

Example 34b (0.412 g) in THF (5 mL) was treated with 0.5M LiOH (1.48 mL) at room temperature under argon. After 2.5 h glacial acetic acid (8 drops) was added and the solution evaporated under reduced pressure to dryness. The residue was purified by chromatography on silica gel (20 g) eluting with 3-9% (9:1MeOH/.880 ammonia) in DCM to give the **title compound** as a white foam (0.305 g); ESMS *m/z* 1089.8 [M-H]⁺.

Example 35: 4''-O-{2-[3-(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-methyloxime-erythromycin A



a) 2'-O-Acetyl-4''-O-{2-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-methyloxime-erythromycin A

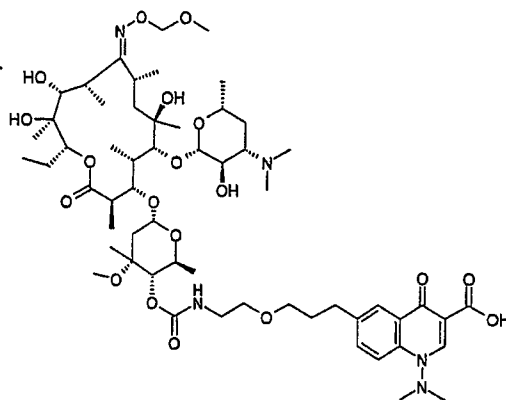
Intermediate 28 (0.20 g) was dissolved in dry DMF (2 mL) under nitrogen. To this solution a solution of **Intermediate 26** (0.10 g) and DBU (0.10 mL) in dry DMF (2.5 mL) was added dropwise at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 72 h. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in MeOH and purified using a cartridge (10 g C18 silica gel, eluent 150 mL water /

- acetonitrile 95 / 5 with 0.5% formic acid; then 100 mL water / acetonitrile 5 / 95 with 0.5% formic acid); the acetonitrile fraction was evaporated under reduced pressure and the resulting residue was purified by flash chromatography (silica gel, eluent 0-10% of 9 / 1 methanol / 20M ammonia in DCM) to give the **title compound** as white foam (0.115 g); ESMS m/z 1164.8 $[M+H]^+$.

b) 4''-O-{2-[3-(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-methyloxime-erythromycin A

- A solution of **Example 35a** (0.113 g) in MeOH (5 mL) was stirred at 50°C overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, eluent 0-10% of 9 / 1 methanol / 20M ammonia in DCM) to give the **title compound** as a pale yellow powder (0.082 g); ESMS m/z 1122.7 $[M+H]^+$.

Example 36: 4''-O-{2-[3-(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-methoxymethyloxime-erythromycin A



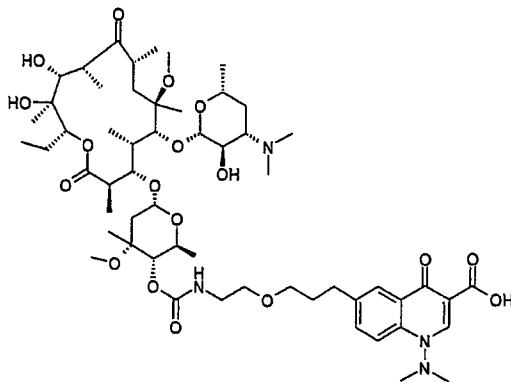
a) 2'-O-Acetyl-4''-O-{2-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-methoxymethyloxime-erythromycin A

- To a solution of **Intermediate 29** (0.193 g) in dry DMF (3 mL) a solution of **Intermediate 26** (0.093 g) and DBU (0.09 mL) in dry DMF (2.5 mL) was added dropwise at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 72 h. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in MeOH and purified using a cartridge (10g C18 silica gel, eluent 150 mL water / acetonitrile 95 / 5 with 0.5% formic acid; then 100 mL water / acetonitrile 5 / 95 with 0.5% formic acid); the acetonitrile fraction was evaporated under reduced pressure and the resulting residue was purified by flash chromatography (silica gel, eluent 0-10% of 9 / 1 methanol / 20M ammonia in DCM) to give the **title compound** as white foam (0.119 g); ESMS m/z 1194.7 $[M+H]^+$.

b) 4''-O-{2-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-methoxymethyloxime-erythromycin A

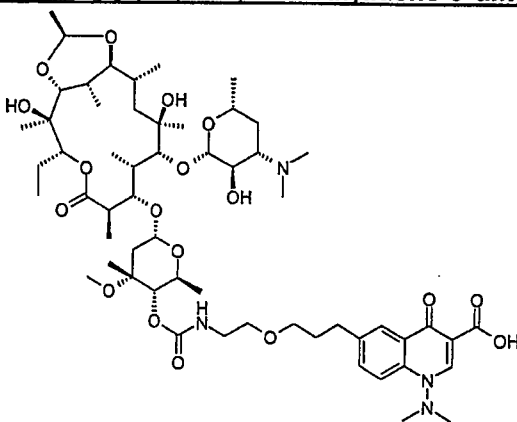
A solution of **Example 36a** (0.118 g) in MeOH (5 mL) was stirred at 50°C overnight. The solvent was removed under reduced pressure to give the **title compound** as a pale yellow powder (0.109 g); ESMS m/z 1152.7 $[M+H]^+$.

5 **Example 37: 4"-O-(2-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl]-6-O-methyl-erythromycin A**



- 10 To a solution of **Intermediate 18a** (0.250 g) in dry DMF (5 mL) a solution of **Intermediate 26** (0.159 g) and DBU (0.18 mL) in dry DMF (5 mL) was added dropwise at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 72 h. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in MeOH and purified using a cartridge (10 g C18 silica gel, eluent 150 mL water / acetonitrile 95 / 5 with 0.5%
- 15 formic acid; then 100 mL water / acetonitrile 5 / 95 with 0.5% formic acid); the acetonitrile fraction was evaporated under reduced pressure and the resulting residue was purified by flash chromatography (silica gel, eluent 0-10% of 9 / 1 methanol / 20M ammonia in DCM) to give the **title compound** as white foam (0.210 g); ESMS m/z 1107.8 $[M+H]^+$.

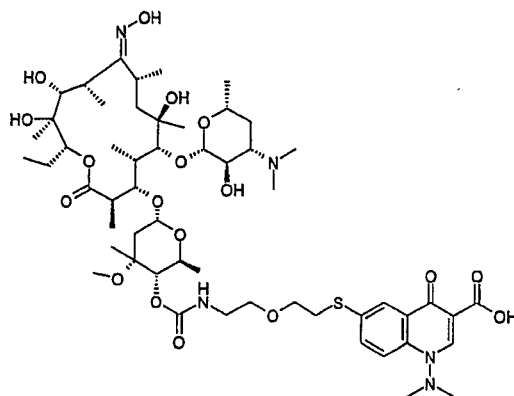
20 **Example 38: 4"-O-(2-[3-(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl)-(9S)-9-O,11-O-ethylidene-9-dihydro-erythromycin A**



a) **2'-O-Acetyl-4"-O-{2-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-(9S)-9-O,11-O-ethylidene-9-dihydro-erythromycin A Intermediate 30** (0.224 g) was dissolved in dry DMF (4 mL) under nitrogen. To this solution a solution of **Intermediate 26** (0.140 g) and DBU (0.15 mL) in dry DMF (4 mL) was added dropwise at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 72 h. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in MeOH and purified using a cartridge (10 g C18 silica gel, eluent 150 mL water / acetonitrile 95 / 5 with 0.5% formic acid; then 100 mL water / acetonitrile 5 / 95 with 0.5% formic acid); the acetonitrile fraction was evaporated under reduced pressure and the resulting residue was purified by flash chromatography (silica gel, eluent 0-5% of 9 / 1 methanol / 20M ammonia in DCM) to give the **title compound** as white foam (0.170 g); ESMS m/z 1163.6 $[M+H]^+$.

b) **4"-O-{2-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-(9S)-9-O,11-O-ethylidene-9-dihydro-erythromycin A**
A solution of **Example 38a** (0.170 g) in MeOH (5 mL) was stirred at 50°C overnight. The solvent was removed under reduced pressure to give the **title compound** as a white powder (0.114 g); ESMS m/z 1121.4 $[M+H]^+$.

20 **Example 39: 4"-O-{2-[2-(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-sulfanyl)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-oxime-erythromycin A trifluoroacetate salt**



25 a) **2'-O-Acetyl-4"-O-{2-[2-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-sulfanyl)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-oxime-erythromycin A**

To a solution of **Intermediate 31** (0.300 g) in dry DMF (3 mL) a solution of **Intermediate 27** (0.110 g) and DBU (0.141 mL) in dry DMF (2.5 mL) was added dropwise at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 72 h. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in MeOH and purified using a cartridge (10 g C18 silica gel, eluent 150 mL water / acetonitrile 95 / 5 with 0.5% formic acid; then 100 mL water / acetonitrile 5 / 95 with 0.5% formic acid); the acetonitrile fraction was evaporated under reduced pressure and the resulting residue was purified by

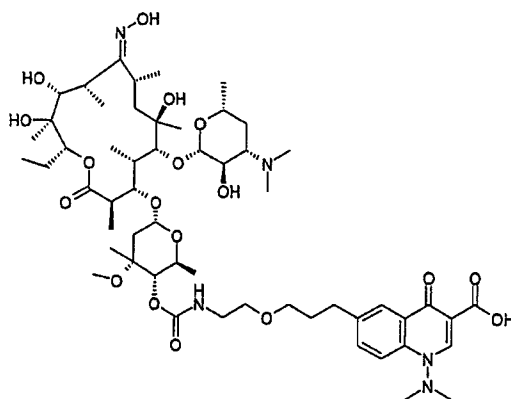
flash chromatography (silica gel, eluent 0-10% of 9 / 1 methanol / 20M ammonia in DCM) to give the **title compound** as white foam (0.130 g); ESMS m/z 1168.2 $[M+H]^+$.

5 **b) 4''-O-{2-[2-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-sulfanyl)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-oxime-erythromycin A trifluoroacetate salt**

A solution of **Example 39a** (0.130 g) in MeOH (5 mL) was stirred at 50°C overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by reverse phase HPLC (TFA-containing eluent) to give the **title compound** as a white solid (0.077 g); ESMS m/z 1126.4 $[M+H]^+$.

10

Example 40: 4''-O-{2-[3-(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-oxime-erythromycin A



15

a) 2'-O-Acetyl-4''-O-{2-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-oxime-erythromycin A

To a solution of **Intermediate 31** (0.235 g) in dry DMF (5 mL) a solution of **Intermediate 26** (0.132 g) and DBU (0.148 mL) in dry DMF (4 mL) was added dropwise at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 72 h. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in MeOH and purified using a cartridge (10 g C18 silica gel, eluent 150 mL water / acetonitrile 95 / 5 with 0.5% formic acid; then 100 mL water / acetonitrile 5 / 95 with 0.5% formic acid); the acetonitrile fraction was evaporated under reduced pressure and the resulting residue was purified by flash chromatography (silica gel, eluent 0-15% of 9 / 1 methanol / 20M ammonia in DCM) to give the **title compound** as a white foam (0.177 g); ESMS m/z 1150.2 $[M+H]^+$.

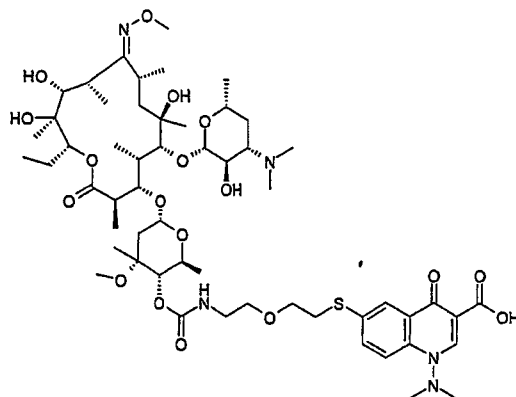
25

b) 4''-O-{2-[3-(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-oxime-erythromycin A

30 A solution of **Example 40a** (0.175 g) in MeOH (5 mL) was stirred at 50°C overnight. The solvent was removed under reduced pressure to give the **title compound** as a pale yellow solid (0.170 g); ESMS m/z 1108.6 $[M+H]^+$.

116

Example 41: 4''-O-{2-[2-(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylsulfanyl)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-methyloxime-erythromycin A



5

a) 2'-O-Acetyl-4''-O-{2-[2-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylsulfanyl)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-methyloxime-erythromycin A

To a solution of **Intermediate 28** (0.245 g) in dry DMF (4 mL) a solution of **Intermediate 27** (0.095 g) and DBU (0.120 mL) in dry DMF (4 mL) was added dropwise at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 72 h. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in MeOH and purified using a cartridge (10 g C18 silica gel, eluent 150 mL water / acetonitrile 95 / 5 with 0.5% formic acid; then 100 mL water / acetonitrile 5 / 95 with 0.5% formic acid); the acetonitrile fraction was evaporated under reduced pressure and the resulting residue was purified by flash chromatography (silica gel, eluent 0-10% of 9 / 1 methanol / 20M ammonia in DCM) to give the **title compound** as white foam (0.118 g); ESMS m/z 1182.3 $[M+H]^+$.

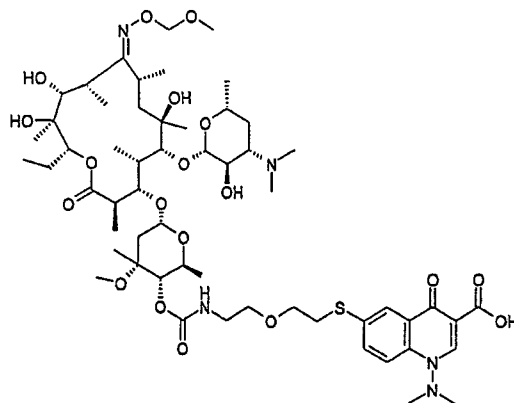
b) 4''-O-{2-[2-(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylsulfanyl)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-methyloxime-erythromycin A

A solution of **Example 41a** (0.118 g) in MeOH (5 mL) was stirred at 50°C overnight. The solvent was removed under reduced pressure to give the **title compound** as an off-white solid (0.097g); ESMS m/z 1140.6 $[M+H]^+$.

Example 42: 4''-O-{2-[2-(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylsulfanyl)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-methoxymethyloxime-erythromycin A trifluoroacetate salt

25

117



a) 2'-O-Acetyl-4"-O-{2-[2-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylsulfanyl)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-methoxymethyloxime-erythromycin A

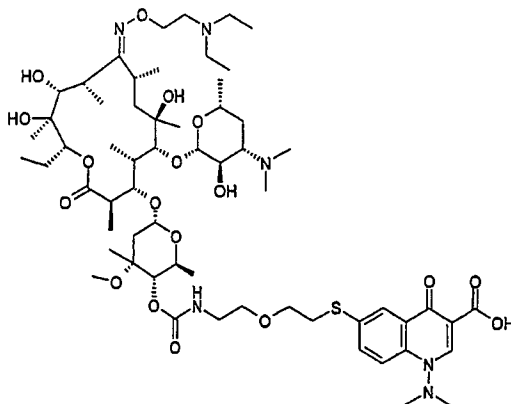
5 **Intermediate 29** (0.250 g) was dissolved in dry DMF (4 mL) under nitrogen. To this solution a solution of **Intermediate 27** (0.095 g) and DBU (0.12 mL) in dry DMF (4 mL) was added dropwise at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 72 h. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in MeOH and purified using a cartridge (10 g C18 silica gel, eluent 150 mL water / acetonitrile 95 / 5 with 0.5% formic acid; then 100 mL water / acetonitrile 5 / 95 with 0.5% formic acid); the acetonitrile fraction was evaporated under reduced pressure and the resulting residue was purified by flash chromatography (silica gel, eluent 0-10% of 9 / 1 methanol / 20M ammonia in DCM) to give the **title compound** as white foam (0.120 g); ESMS m/z 1212.2 $[M+H]^+$.

b) 4"-O-{2-[2-(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylsulfanyl)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-methoxymethyloxime-erythromycin A trifluoroacetate

20 A solution of **Example 42a** (0.120 g) in MeOH (5 mL) was stirred at 50°C overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by reverse phase HPLC (TFA-containing eluent) to give the **title compound** as a white solid (0.077 g); ESMS m/z 1170.5 $[M+H]^+$.

Example 43: 4"-O-{2-[2-(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-sulfanyl)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-(2-diethylaminoethyl)-oxime-erythromycin A

118



a) 2'-O-Acetyl-4"-O-{2-[2-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-sulfanyl)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-(2-diethylaminoethyl)-oxime-erythromycin

5 **A**

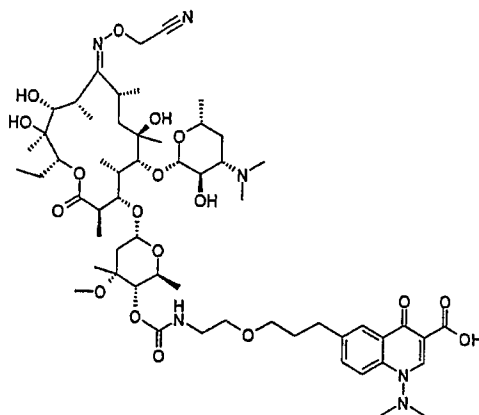
To a solution of **Intermediate 32** (0.280 g) in dry DMF (4 mL) a solution of **Intermediate 27** (0.100 g) and DBU (0.128 mL) in dry DMF (4 mL) was added dropwise at room temperature. The resulting mixture was stirred at 50°C for 72 h. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in MeOH and purified using a cartridge (10 g C18 silica gel, eluent 150 mL water / acetonitrile 95 / 5 with 0.5% formic acid; then 100 mL water / acetonitrile 5 / 95 with 0.5% formic acid); the acetonitrile fraction was evaporated under reduced pressure and the resulting residue was purified by flash chromatography (silica gel, eluent 0-10% of 9 / 1 methanol / 20M ammonia in DCM) to give the **title compound** as white foam (0.088 g); ESMS m/z 1267.2 $[M+H]^+$.

15

b) 4"-O-{2-[2-(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-sulfanyl)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-(2-diethylaminoethyl)-oxime-erythromycin A

A solution of **Example 43a** (0.088 g) in MeOH (5 mL) was stirred at 50°C overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by reverse phase HPLC (TFA-containing eluent) to obtain the title compound as trifluoroacetate salt. The residue was liberated from salts on silica gel cartridge (eluent 10% of 9 / 1 methanol / 20M ammonia in DCM) to give the **title compound** as a pale yellow powder (0.031 g); ESMS m/z 1224.7 $[M+H]^+$.

25 **Example 44: 4"-O-{2-[3-(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-(cyanomethyl)oxime-erythromycin A**



5 a) **2'-O-Acetyl-4''-O-{2-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-(cyanomethyl)oxime-erythromycin A**

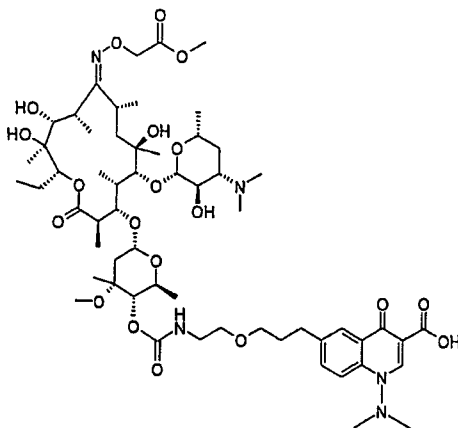
To a solution of **Intermediate 33** (0.300 g) in dry DMF (4 mL) a solution of **Intermediate 26** (0.182 g) and DBU (0.198 mL) in dry DMF (4 mL) was added dropwise at room temperature. The resulting mixture was stirred at 40°C for 20 h. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in MeOH and purified using a
 10 cartridge (10 g C18 silica gel, eluent 150 mL water / acetonitrile 95 / 5 with 0.5% formic acid; then 100 mL water / acetonitrile 5 / 95 with 0.5% formic acid); the acetonitrile fraction was evaporated under reduced pressure and the resulting residue was purified by flash chromatography (silica gel, eluent 0-10% of 9 / 1 methanol / 20M ammonia in DCM) to give the **title compound** as white foam (0.210 g); ESMS m/z 1189.1 $[M+H]^+$.

15

b) **4''-O-{2-[3-(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-(cyanomethyl)oxime-erythromycin A**

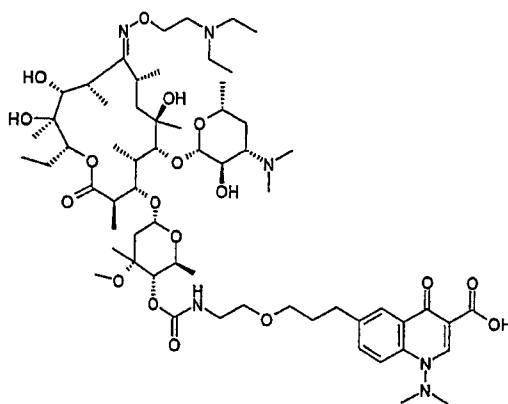
A solution of **Example 44a** (0.200 g) in MeOH (5 mL) was stirred at 50°C overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by reverse
 20 phase HPLC (TFA-containing eluent) to obtain the title compound as trifluoroacetate salt; the residue was liberated from salts on silica gel cartridge (eluent 10% of 9 / 1 methanol / 20M ammonia in DCM) to give the **title compound** as a colourless oil (0.075 g); ESMS m/z 1147.9 $[M+H]^+$.

25 **Example 45: 4''-O-{2-[3-(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-(methoxycarbonylmethyl)oxime-erythromycin A**



The title compound was obtained by preparative HPLC (TFA-containing eluent) from the purification of the crude of the reaction of **Example 44a** with methanol. The corresponding trifluoroacetate residue was liberated from salts on silica gel cartridge (eluent 10% of 9 / 1 methanol / 20M ammonia in DCM) to give the **title compound** as a pale yellow oil (0.077 g); ESMS m/z 1180.9 $[M+H]^+$.

Example 46: 4''-O-{2-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-9-O-(2-diethylaminoethyl)-oxime-erythromycin A



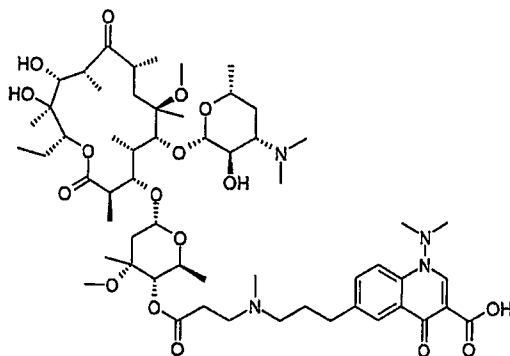
a) 2'-O-Acetyl-4''-O-{2-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-(2-diethylaminoethyl)-oxime-erythromycin A
To a solution of **Intermediate 32** (0.440 g) in dry DMF (7 mL) a solution of **Intermediate 26** (0.200 g) and DBU (0.203 mL) in dry DMF (7 mL) was added dropwise at room temperature. The resulting mixture was stirred at 40°C for 30 h. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in MeOH and purified using a cartridge (10g C18 silica gel, eluent 150 mL water / acetonitrile 95 / 5 with 0.5% formic acid; then 100 mL water / acetonitrile 5 / 95 with 0.5% formic acid); the acetonitrile fraction was evaporated under reduced pressure and the resulting residue was purified by flash

chromatography (silica gel, eluent 0-10% of 9 / 1 methanol / 20M ammonia in DCM) to give the **title compound** as white foam (0.390 g); ESMS m/z 1249.4 $[M+H]^+$.

5 **b) 4"-O-{2-[3-(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-(2-diethylaminoethyl)-oxime-erythromycin A**

A solution of **Example 46a** (0.290 g) in MeOH (5 mL) was stirred at 50°C overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by reverse phase HPLC (TFA-containing eluent) to give the title compound as trifluoroacetate salt. The residue was liberated from salts on silica gel cartridge (eluent 10% of 9 / 1 methanol / 20M ammonia in DCM) to give the **title compound** as a white powder (0.120 g); ESMS m/z 1208.0 $[M+H]^+$.

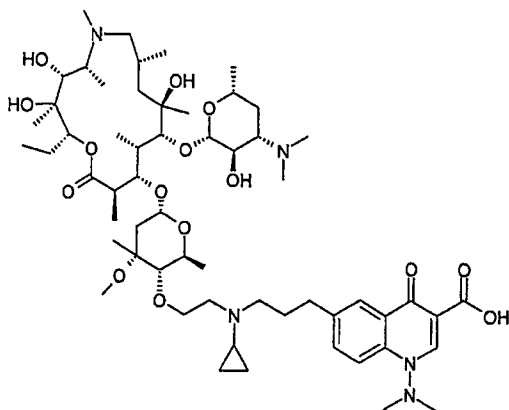
15 **Example 47: 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propyl]-methylamino]propionyl}-6-O-methyl-erythromycin A**



A mixture of **Example 1** (0.218 g) in chloroform (3 mL), formaldehyde (37% in water, 0.030 mL) and formic acid (0.028 mL) was heated at 60°C for 2 h. The mixture was concentrated and the residue chromatographed on silica gel eluting with 0-15% (9:1 methanol/880 ammonia) in DCM to give the *title compound* as a white solid (0.18 g); ESMS m/z 553.8 $[M+2H]^{2+}$.

25 **Example 48: 4"-O-{2-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propyl]-cyclopropylamino]ethyl}-azithromycin**

122



a) 2'-O-Acetyl-4"-O-(2-oxoethyl)-azithromycin-11,12-carbonate

- 5 **Intermediate 35** (9.0 g) in DCM (200 mL) and methanol (20 mL) was cooled to -78°C and TFA (3.2 mL) added. Ozone was bubbled through until a blue colour developed (1 h). Argon was bubbled through the mixture to flush out the ozone, then dimethyl sulfide (3.1 mL) and triethylamine (6.6 mL) were added. The reaction was stirred at -78°C for 15 min then removed from the cooling bath and warmed to room temperature. The reaction
- 10 mixture was washed successively with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, water and brine then dried and evaporated under reduced pressure to dryness to give crude **title compound** (9.5 g) which was used without purification ESMS m/z 891.8 $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{H}]^{+}$.

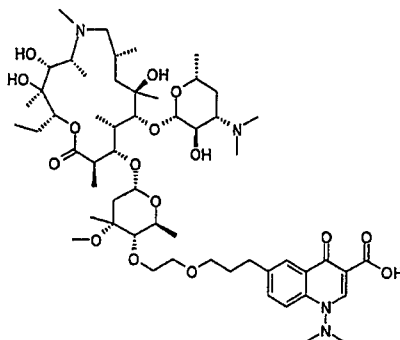
- 15 **b) 2'-O-Acetyl-4"-O-{2-[[3-(3-carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propyl]-cyclopropylamino]ethyl}-azithromycin 11,12-carbonate ethyl ester**

- Intermediate 48a** (0.3 g) in DCM (10 mL) was stirred under argon with **Intermediate 37** (0.125 g) and 3A molecular sieves (0.3 g) for 30 min. Sodium triacetoxy borohydride (0.148 g) was added followed one minute later by acetic acid (2 drops). After stirring at
- 20 room temperature for 16 h the mixture was filtered, evaporated under reduced pressure and the residue chromatographed eluting with 0-10%(10:1 methanol/.880 ammonia) in DCM to give the **title compound** (0.237 g); ESMS m/z 1244.9 $[\text{M}+\text{HCO}_2]^{-}$.

- 25 **c) 4"-O-{2-[[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propyl]-cyclopropylamino]ethyl}-azithromycin**

- Example 48b** (0.24 g) in acetonitrile (5 mL) was treated with a 10% aqueous solution of potassium carbonate (4 mL) at 85°C for 16 h. The acetonitrile was removed under vacuum and the residue partitioned between water and DCM. The organic layer was
- 30 dried, evaporated under reduced pressure and the residue chromatographed eluting with 0-10%(10:1 methanol/.880 ammonia) in DCM to give the **title compound** as an off-white solid (0.068 g); ESMS m/z 1103.1 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$.

Example 49: 4''-O-{2-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propyl]-oxyethyl}-azithromycin



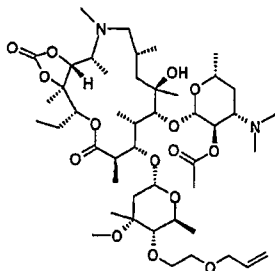
5

a) 2'-O-Acetyl-4''-O-(2-hydroxyethyl)-azithromycin 11,12-carbonate

Example 48a (5.0 g) was dissolved in methanol (75 mL) and cooled in an ice-bath before the addition of sodium borohydride (1.25 g). After 1 h water (5 mL) was added and the mixture evaporated under reduced pressure to dryness. The residue was partitioned
10 between brine and DCM. The organic layer was dried, evaporated under reduced pressure and the residue chromatographed eluting with 0-7.5% methanol in DCM to give the **title compound** (2.8 g); ESMS m/z 861.5 $[M+H]^+$.

b) 2'-O-Acetyl-4''-O-(2-allyloxyethyl)-azithromycin 11,12-carbonate

15



Example 49a (0.67 g) in dry THF (1 mL) under argon was treated with allyl *t*-butyl carbonate (1.2 mL) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.15 g). The resultant mixture was heated at reflux for 0.75 h. After cooling the reaction mixture was evaporated
20 under reduced pressure and the residue chromatographed eluting with 0-7% methanol in DCM to give 2'-O-acetyl-4''-O-(2-allyloxycarbonyloxyethyl)-azithromycin 11,12-carbonate which was dissolved in dry THF (1 mL) under argon, treated with allyl *t*-butyl carbonate (1.5 mL) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.15 g). The resultant mixture was heated at reflux for 2 h. After cooling the reaction mixture was evaporated under reduced
25 pressure and the residue chromatographed eluting with 0-5% methanol in DCM to give the **title compound** (0.44 g); ESMS m/z 901.9 $[M+H]^+$.

c) 2'-O-Acetyl-4''-O-{2-[3-(3-carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)prop-1-enyl]-oxyethyl}-azithromycin 11,12-carbonate ethyl ester

A solution of triethylamine (0.63 mL) in dry acetonitrile (4 mL) was degassed by bubbling argon while ultrasonicing for 5 min. To this solution was added **Intermediate 1c** (0.35 g), triphenyl phosphine (0.008 g) and sodium bicarbonate (0.077 g). A degassed solution of **Example 49b** (0.41 g) in dry acetonitrile (10 mL) was added to the above solution
5 followed by palladium diacetate (0.024 g). The reaction was refluxed for 2 h after which further palladium acetate (0.024 g) was added. After a further 2 h, further palladium acetate (0.024 g) was added. The reaction was refluxed for a further 1 h, cooled, filtered through celite and evaporated under reduced pressure to dryness to give the crude **title compound** which was used without purification (0.8 g); ESMS m/z 1159.7 $[M+H]^+$.

10

d) 2'-O-Acetyl-4"-O-{2-[3-(3-carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propyl]-oxyethyl}-azithromycin 11,12-carbonate ethyl ester

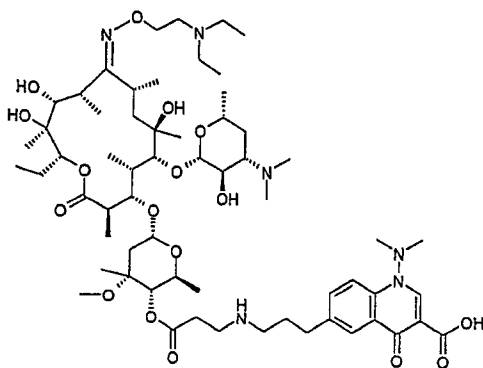
Crude **Example 49c** (0.8 g) in a 1:1 mixture of DCM and methanol (80 mL) was treated with 10% Pd/C (0.5 g). After 5 min the catalyst was filtered through celite and replaced
15 with fresh 10% Pd/C (0.5 g) then hydrogenated at 20 °C and 1 atm for 5 h. The reaction was filtered through Celite and concentrated to give the crude **title compound** which was used without purification (0.62 g); ESMS m/z 1161.7 $[M+H]^+$.

e) 4"-O-{2-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propyl]-oxyethyl}-azithromycin

Crude **Example 49d** (0.62 g) in acetonitrile (20 mL) was treated with 10% aqueous solution of potassium carbonate (10 mL) and heated at 85°C for 40 h. The mixture was cooled down then the pH adjusted to 6 by adding a 10% aqueous solution of citric acid. Acetonitrile was evaporated under reduced pressure and the residue was partitioned
25 between DCM and water. The organic phase was dried concentrated and the residue chromatographed eluting with 0-10%(10:1 methanol/.880 ammonia) in DCM to give the impure product. Further purification by mass directed automatic preparative HPLC followed by normal phase chromatography as above gave the pure **title compound** as a white solid (0.095 g); ESMS m/z 1065.5 $[M+H]^+$.

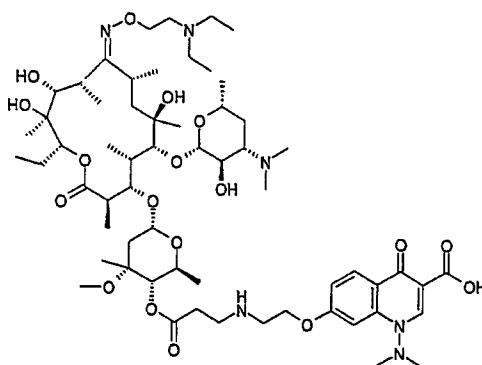
30

Example 50: 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1-dimethylamino-1,4-dihydro-4-oxo-6-quinolinyl)propylamino]propionyl}-erythromycin A (9E)-2-(diethylamino)ethyloxime



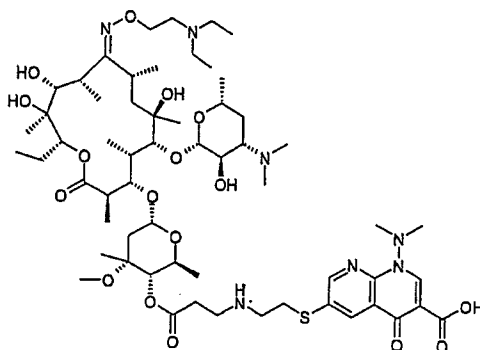
- A mixture of **Intermediate 36** (0.25 g), **Intermediate 1** (0.127g) and triethylamine (0.4 mL) in DMSO (3 mL) were stirred together at 85°C for 28 h. The mixture was evaporated under reduced pressure to dryness and the residue was purified by mass directed automatic preparative HPLC followed by chromatography on silica gel eluting with 0-12% (9:1 methanol/.880 ammonia) in DCM to give the **title compound** as a white solid (0.117 g); ESMS m/z 596.7 $[M+2H]^{2+}$.

- Example 51:** 4''-O-{3-[2-(3-Carboxy-1-dimethylamino-1,4-dihydro-4-oxo-7-guainolinyloxyethylamino)propionyl]-erythromycin A (9E)-2-(diethylamino)ethyloxime}



- Using a similar procedure to that described in **Example 50**, **Intermediate 36** (0.25 g) and **Intermediate 12** (0.133 g) gave the **title compound** as a white solid (0.105 g); ESMS m/z 597.8 $[M+2H]^{2+}$.

- Example 52:** 4''-O-{3-[2-{[6-Carboxy-8-dimethylamino-5-oxo-5,8-dihydro-1,8-naphthyridin-3-yl]thio}ethylamino)propionyl]-erythromycin A (9E)-2-(diethylamino)ethyloxime}

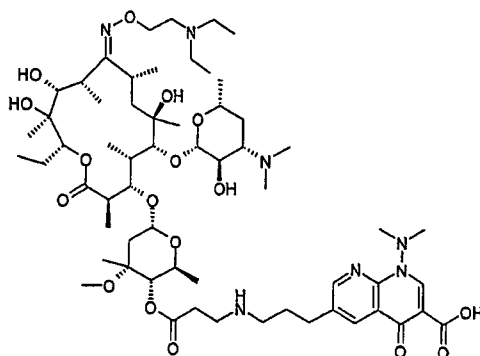


- Using a similar procedure to that described in **Example 50**, **Intermediate 36** (0.25 g) and **Intermediate 19** (0.164 g) gave the **title compound** as a white solid (0.013 g); ESMS m/z 606.3 $[M+2H]^{2+}$.

126

Example 53: 4"-O-{3-[3-[6-Carboxy-8-(dimethylamino)-5-oxo-5,8-dihydro-1,8-naphthyridin-3-yl]propylamino]propionyl}-erythromycin A (9E)-2-(diethylamino)ethyloxime

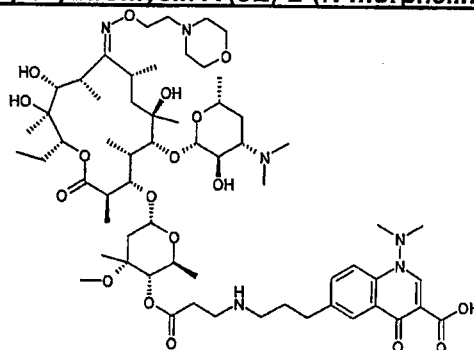
5



Using a similar procedure to that described in **Example 50**, **Intermediate 36** (0.25 g) and **Intermediate 20** (0.157 g) gave the **title compound** as a white solid (0.086 g); ESMS m/z 597.2 $[M+2H]^{2+}$.

10

Example 54: 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1-dimethylamino-1,4-dihydro-4-oxo-6-quinoliny)propylamino]propionyl}-erythromycin A (9E)-2-(N-morpholinyl)ethyloxime



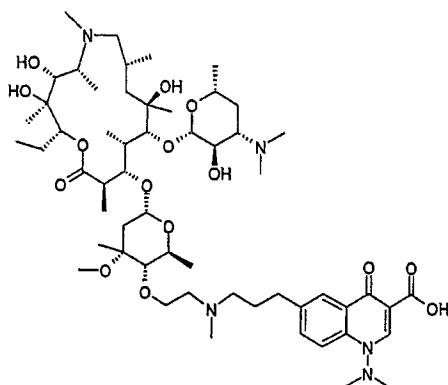
15

Using a similar procedure to that described in **Example 50**, **Intermediate 34** (0.30 g) and **Intermediate 1** (0.15 g) gave the **title compound** as a white solid (0.239 g); ESMS m/z 603.7 $[M+2H]^{2+}$.

20

Example 55: 4"-O-{2-[3-(3-Carboxy-1-dimethylamino-1,4-dihydro-4-oxo-6-quinoliny)propyl]methylamino]ethyl}-azithromycin

127



a) 4''-O-{2-[3-(3-Carboxy-1-dimethylamino-1,4-dihydro-4-oxo-6-quinoliny) propylamino]ethyl}-azithromycin-11,12-carbonate

- 5 A mixture of **Example 48a** (0.64 g), **Intermediate 1** (0.326 g) and sodium acetate (0.18 g) in methanol (15 mL) was stirred for 5 min. Sodium cyanoborohydride (0.094 g, 1.5 mmol) was added and then after 5 min acetic acid (0.13 mL) was added, and the reaction was stirred for 16 h. The mixture was evaporated under reduced pressure onto silica gel and the residue purified by chromatography on silica gel eluting with 0-17% (9:1 methanol/.880 ammonia) in DCM to give the **title compound** (0.244 g); ESMS m/z 546.3 $[M+2H]^{2+}$.

b) 4''-O-{2-[[3-(3-Carboxy-1-dimethylamino-1,4-dihydro-4-oxo-6-quinoliny) propyl]methylamino]ethyl}-azithromycin-11,12-carbonate

- 15 Aqueous formaldehyde (37%) (0.035 mL) and then formic acid (0.035 mL) were added to a mixture of **Example 55a** (0.233 g, 0.214 mmol) in chloroform (3mL) and the resultant mixture stirred at 60°C for 16 hours. The mixture was concentrated and the residue purified by chromatography on silica gel eluting with 0-16% (9:1 methanol/20M aq. ammonia) in DCM to give the **title compound** (0.061 g); ESMS m/z 553.2 $[M+2H]^{2+}$.

c) 4''-O-{2-[[3-(3-Carboxy-1-dimethylamino-1,4-dihydro-4-oxo-6-quinoliny) propyl]methylamino]ethyl}-azithromycin

- 20 **Example 55b** (0.059 g, 0.0534 mmol) in a mixture of 10% aqueous potassium carbonate (4 mL) and acetonitrile (6 mL) was stirred at 85°C for 16 hours. The mixture was concentrated and the residue partitioned between dichloromethane and brine. The organic phase was dried over magnesium sulphate and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel eluting with 0-16% (9:1 methanol/20M aq. ammonia) in DCM to give the **title compound** as a white solid (0.020 g); ESMS m/z 540.1 $[M+2H]^{2+}$.

- 30 It will be understood that in the context of the examples used to illustrate the invention that information about how the compounds were prepared cannot be drawn from the format used to present the information, for example, the intermediates and final products may have been prepared by different individuals, or at different timepoints, employing appropriate techniques.

Biological Data

5 Using a standard broth dilution method in microtitre, compounds were tested for antibacterial activity (i.e. MICs were determined by the Clinical and Laboratory Standards Institute standards). The compounds in the above examples gave minimum inhibitory concentrations (MICs) less than 1 microgram per millilitre against erythromycin-sensitive and erythromycin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* and/or *Streptococcus pyogenes*.

10 However, it will be appreciated by person skilled in the art that compounds of the invention may have different levels of activity against different strains of the same bacteria.

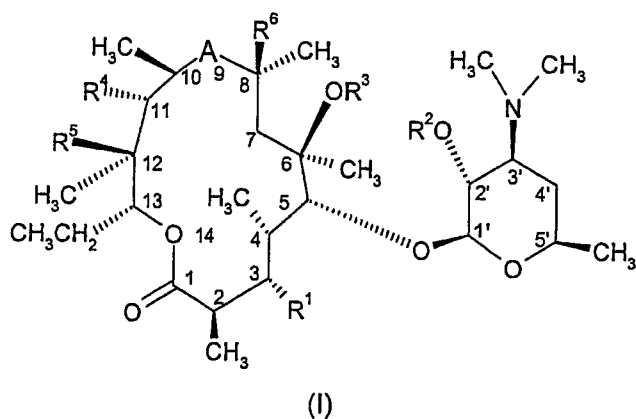
15 Throughout the specification and the claims which follow, unless the context requires otherwise, the word 'comprise', and variations such as 'comprises' and 'comprising', will be understood to imply the inclusion of a stated integer or step or group of integers but not to the exclusion of any other integer or step or group of integers or steps.

20 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:

129

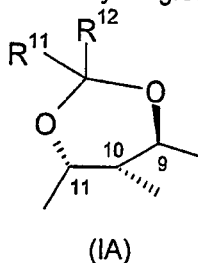
Claims

1. A compound of formula (I)

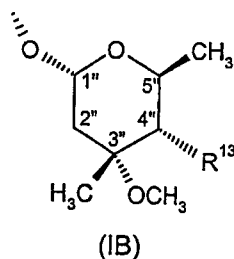


wherein

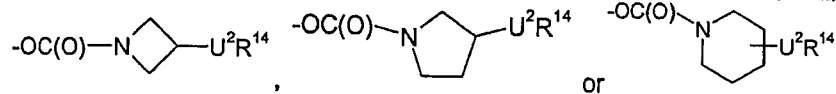
- 10 A is a bivalent radical $-C(O)-$, $-N(R^7)-CH_2-$, $-CH(NR^8R^9)-$ or $-C(=NR^{10})-$, or A and R^4 taken together with the intervening atoms form a cyclic group having the following formula:



and R^1 is a group having the following formula:

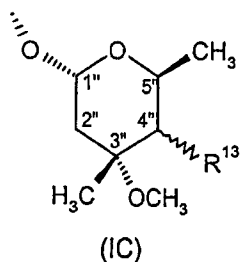


wherein R^{13} is $-OC(O)(CH_2)_dU^1R^{14}$, $-OC(O)N(R^{15})(CH_2)_dU^1R^{14}$, $-O(CH_2)_dU^1R^{14}$,

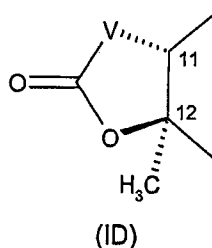


A is the bivalent radical $-N(R^7)-CH_2-$ and R^1 is a group having the following formula:

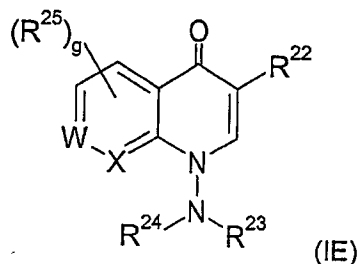
130



- wherein R^{13} is $-NHC(O)(CH_2)_dU^1R^{14}$;
 R^2 is hydrogen or a hydroxyl protecting group;
 5 R^3 is hydrogen, C_{1-4} alkyl, or C_{3-6} alkenyl optionally substituted by 9- or 10-membered fused bicyclic heteroaryl;
 R^4 is hydroxy, C_{3-6} alkenyloxy optionally substituted by 9- or 10-membered fused bicyclic heteroaryl, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted by C_{1-6} alkoxy or $-O(CH_2)_eNR^7R^{16}$, or R^4 and A taken together with the intervening atoms form a cyclic group of formula (IA),
 10 R^5 is hydroxy, or
 R^4 and R^5 taken together with the intervening atoms form a cyclic group having the following formula:

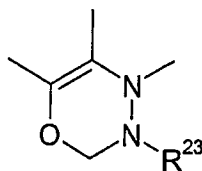


- 15 wherein V is a bivalent radical $-CH_2-$, $-CH(CN)-$, $-O-$, $-N(R^{17})-$ or $-CH(SR^{17})-$, with the proviso that when R^1 is a group of formula (IC), V is $-O-$;
 R^6 is hydrogen or fluorine;
 R^7 is hydrogen or C_{1-6} alkyl;
 R^8 and R^9 are each independently hydrogen, C_{1-6} alkyl or $-C(O)R^{18}$, or
 20 R^8 and R^9 together form $=CH(CR^{18}R^{19})_n$ aryl, $=CH(CR^{18}R^{19})_n$ heterocyclyl, $=CR^{18}R^{19}$ or $=C(R^{18})C(O)OR^{18}$, wherein the alkyl, aryl and heterocyclyl groups are optionally substituted by up to three groups independently selected from R^{20} ;
 R^{10} is $-OR^{21}$;
 R^{11} and R^{12} are each independently hydrogen, C_{1-6} alkyl, heteroaryl, or aryl optionally substituted by one or two groups independently selected from hydroxyl and C_{1-6} alkoxy;
 25 R^{14} is a heterocyclic group having the following formula:

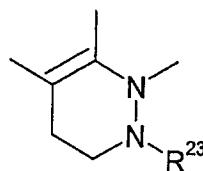


131

- R^{15} , R^{16} , R^{18} and R^{19} are each independently hydrogen or C_{1-6} alkyl;
 R^{17} is hydrogen or C_{1-4} alkyl optionally substituted by a group selected from optionally substituted phenyl, optionally substituted 5- or 6-membered heteroaryl and optionally substituted 9- or 10-membered fused bicyclic heteroaryl;
- 5 R^{20} is halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, azido, $-C(O)R^{26}$, $-C(O)OR^{26}$, $-OC(O)R^{26}$, $-OC(O)OR^{26}$, $-NR^{27}C(O)R^{28}$, $-C(O)NR^{27}R^{28}$, $-NR^{27}R^{28}$, hydroxy, C_{1-6} alkyl, $-S(O)_n C_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkoxy, $-(CH_2)_i$ aryl or $-(CH_2)_i$ heteroaryl, wherein the alkoxy group is optionally substituted by up to three groups independently selected from $-NR^{18}R^{19}$, halogen and $-OR^{18}$, and the aryl and heteroaryl groups are optionally substituted by up to five groups
- 10 independently selected from halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, azido, $-C(O)R^{29}$, $-C(O)OR^{29}$, $-OC(O)OR^{29}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}R^{31}$, hydroxy, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkoxy;
- R^{21} 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
- 15 substituted by up to three groups independently selected from optionally substituted 5- or 6-membered heterocyclic group, optionally substituted 5- or 6-membered heteroaryl, $-OR^{32}$, $-S(O)_i R^{32}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-CONR^{32}R^{33}$, halogen and cyano;
- R^{22} is hydrogen, $-C(O)OR^{34}$, $-C(O)NHR^{34}$, $-C(O)CH_2NO_2$ or $-C(O)CH_2SO_2R^7$;
- R^{23} and R^{24} are each independently hydrogen, C_{1-4} alkyl or C_{3-7} cycloalkyl, wherein the alkyl and cycloalkyl groups are optionally substituted by up to three groups independently
- 20 selected from hydroxy, cyano, C_{1-4} alkoxy, $-CONR^{35}R^{36}$ and $-NR^{35}R^{36}$;
- R^{23} and R^{24} , together with the nitrogen atom to which they are bound, form a 5- or 6-membered heterocyclic ring optionally containing one additional heteroatom selected from oxygen, sulfur and $N-R^{37}$, or
- 25 R^{23} is C_{1-4} alkyl, X is $-C(R^{41})-$, and R^{24} and R^{41} are linked to form a cyclic group having the following formula:



(IF)



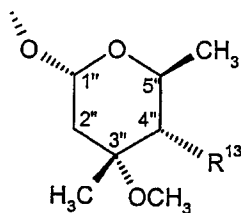
(IF-a)

- R^{25} is halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} thioalkyl, C_{1-4} alkoxy, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}alkyl)$ or $-N(C_{1-4}alkyl)_2$;
- 30 R^{26} is hydrogen, C_{1-10} alkyl, $-(CH_2)_k$ aryl or $-(CH_2)_k$ heteroaryl;
- R^{27} and R^{28} are each independently hydrogen, $-OR^{18}$, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_m$ aryl or $-(CH_2)_m$ heterocyclyl;
- R^{29} is hydrogen, C_{1-10} alkyl, $-(CH_2)_n$ aryl or $-(CH_2)_n$ heteroaryl;
- R^{30} and R^{31} are each independently hydrogen, $-OR^{18}$, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_p$ aryl or $-(CH_2)_p$ heterocyclyl;
- 35 R^{32} and R^{33} are each independently hydrogen, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl;

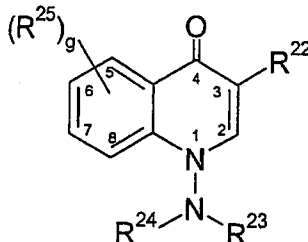
132

- R^{34} is hydrogen,
 C_{1-6} alkyl optionally substituted by up to three groups independently selected from
 halogen, cyano, C_{1-4} alkoxy optionally substituted by phenyl or C_{1-4} alkoxy, $-C(O)C_{1-6}$ alkyl, $-C(O)OC_{1-6}$ alkyl, $-OC(O)C_{1-6}$ alkyl, $-OC(O)OC_{1-6}$ alkyl, $-C(O)NR^{38}R^{39}$, $-NR^{38}R^{39}$ and phenyl optionally substituted by nitro or $-C(O)OC_{1-6}$ alkyl,
 5 $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cycloalkyl,
 $-(CH_2)_q$ heterocyclyl,
 $-(CH_2)_q$ heteroaryl,
 $-(CH_2)_q$ aryl,
 10 C_{3-6} alkenyl, or
 C_{3-6} alkynyl;
 R^{35} and R^{36} are each independently hydrogen or C_{1-4} alkyl;
 R^{37} is hydrogen or methyl;
 R^{38} and R^{39} are each independently hydrogen or C_{1-6} alkyl optionally substituted by phenyl
 15 or $-C(O)OC_{1-6}$ alkyl, or
 R^{38} and R^{39} , together with the nitrogen atom to which they are bound, form a 5- or 6-
 membered heterocyclic group optionally containing one additional heteroatom selected
 from oxygen, sulfur and $N-R^{37}$;
 R^{40} is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, optionally substituted phenyl or benzyl, acetyl or
 20 benzoyl;
 R^{41} is hydrogen or R^{25} , or, when X is $-C(R^{41})-$, R^{41} and R^{24} may be linked to form a cyclic
 group of formula (IF);
 U^1 is a bivalent radical $-Y(CH_2)_rZ-$ or $-Y(CH_2)_r-$;
 U^2 is U^1 or a bivalent radical $-O-$, $-N(R^{40})-$, $-S(O)_s-$ or $-CH_2-$;
 25 Y and Z are each independently a bivalent radical $-N(R^{40})-$, $-O-$, $-S(O)_s-$, $-N(R^{40})C(O)-$, $-C(O)N(R^{40})-$ or $-N[C(O)R^{40}]-$;
 W and X are each independently $-C(R^{41})-$ or a nitrogen, with the proviso that W and X are
 not both nitrogen;
 d is an integer from 2 to 5;
 30 e is an integer from 2 to 4;
 f, i, k, m, n, p and q are each independently integers from 0 to 4;
 g, h, j and s are each independently integers from 0 to 2;
 r is an integer from 2 to 5;
 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.
 35
2. A compound according to claim 1 wherein A is $-C(O)-$, $-N(R^7)-CH_2-$ or $-C(=NR^{10})-$.
 3. A compound according to claim 1 or claim 2 wherein R^1 is

133



4. A compound according to any one of the preceding claims wherein U^1 is $-Y(CH_2)_r$.
5. A compound according to any one of the preceding claims wherein r is 3.
6. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^{14} is a heterocyclic group of the following formula:



wherein the heterocyclic is linked in the 6 or 7 position and g , R^{22} , R^{23} and R^{24} are as defined in claim 1.

7. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^{23} and R^{24} are each independently hydrogen or C_{1-4} alkyl.
8. A compound of formula (I) according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, as defined in any one of Examples 1 to 26.
9. A compound of formula (I) according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, as defined in any one of Examples 27 to 55.
10. A compound selected from:
 4''-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinoliny)propylamino]propionyl}-6-O-methylerythromycin A,
 4''-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-7-quinoliny)propylamino]propionyl}-azithromycin-11,12-carbonate,
 4''-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-(morpholin-4-yl)-4-oxo-6-quinoliny)propylamino]propionyl}-6-O-methylerythromycin A,

13A

- 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-6-quinoliny)]propylamino]propionyl}-6-O-methylerythromycin A,
- 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinoliny)]propylamino]propionyl}-erythromycin A (9E)-oxime,
- 5 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinoliny)]propylamino]propionyl}-erythromycin A (9E)-methoxime,
- 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1-(*N,N*-dimethylamino)-1,4-dihydro-4-oxo-6-quinoliny)]propylaminopropionyl}-6-O-methyl erythromycin A (9E)-oxime,
- 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinoliny)]propylamino]propionyl}-6-O-methylerythromycin A lactobionate salt,
- 10 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinoliny)]propylamino]propionyl}-6-O-methylerythromycin A citrate salt,
- 4"-O-{3-[2-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-[1,7]naphthyridin-6-ylsulfanyl)-ethylamino]propionyl}-6-O-methyl-erythromycin A,
- 15 4"-O-{3-[2-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-7-quinoliny)]oxyethylamino]propionyl}-6-O-methylerythromycin A,
- 4"-O-{3-[2-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-7-quinoliny)]oxyethylamino]propionyl}-azithromycin,
- 4"-O-{3-[2-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-7-quinoliny)]oxyethylamino]propionyl}-erythromycin A (9E)-oxime,
- 20 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinoliny)]propylamino]propionyl}-azithromycin,
- 4"-O-{3-[3-(6-Carboxy-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7*H*-[1,3,4]oxadiazino[6,5,4-*ij*]quinolin-9-yl)propylamino]propionyl}-6-O-methyl erythromycin A
- 25 4"-O-{3-[3-(6-Carboxy-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7*H*-[1,3,4]oxadiazino[6,5,4-*ij*]quinolin-9-yl)propylamino]propionyl}-erythromycin A-(9E)-O-methoxymethyloxime,
- 4"-O-{3-[[3-(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyl]-methylamino]-propyl}-6-O-methyl-11-desoxy-11-(*R*)-amino-erythromycin A 11,12-carbamate,
- 30 4"-O-(2-{2-(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-[1,7]naphthyridine-6-ylsulfanyl)-ethylamino}-ethyl)-6-O-methyl-erythromycin A 11,12-carbonate,
- 4"-O-{3-[2-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-(*N,N*-dimethylamino)-4-oxo-6-quinoliny)]sulfanylethylamino]propionyl}-6-O-methylerythromycin A,
- 35 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-(*N,N*-dimethylamino)-4-oxo-6-quinoliny)]propylamino]propionyl}-erythromycin A-(9E)-oxime-11,12-carbonate,
- 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propoxy]-propyl}-6-O-methyl-erythromycin A,
- 4"-O-(2-[(2-{[3-Carboxy-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-1,7-naphthyridin-6-yl]thio}ethyl)amino]ethyl)-6-O-methyl-erythromycin A,
- 40 4"-O-{2-[(2-{[3-Carboxy-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-7-quinoliny]]oxy}ethyl)amino]ethyl}-6-O-methyl-erythromycin A,

- 4"-O-{3-[2-[[6-Carboxy-8-(dimethylamino)-5-oxo-5,8-dihydro-1,8-naphthyridin-3-yl]thio]ethylamino]propionyl}-6-O-methylerythromycin A,
- 4"-O-{3-[3-[6-Carboxy-8-(dimethylamino)-5-oxo-5,8-dihydro-1,8-naphthyridin-3-yl]]propylamino]propionyl}-6-O-methylerythromycin A,
- 5 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1-dimethylamino-1,4-dihydro-4-oxo-6-quinolinyl)propylamino]propionylerythromycin A-(9E)-O-methoxymethyloxime,
- 4"-O-{2-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propylamino]ethyl}-6-O-methylerythromycin A,
- 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-7-quinolinyl)oxy]propylamino]propionyl}-6-O-methylerythromycin A,
- 10 4"-O-{2-[(2-[[3-Carboxy-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-7-quinolinyl]oxy]ethyl)methylamino]ethyl}-6-O-methyl-erythromycin A,
- 4"-O-{2-[(3-[3-Carboxy-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyl]propyl)methylamino]ethyl}-6-O-methyl-erythromycin A,
- 15 4"-O-{2-[(3-[3-Carboxy-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyl]propyl)methylamino]ethyl}-6-O-methyl-erythromycin A D-tartrate salt,
- 4"-O-{2-[(3-[3-Carboxy-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyl]propyl)methylamino]ethyl}-6-O-methyl-erythromycin A phosphate salt,
- 4"-O-{2-[(3-[3-Carboxy-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyl]propyl)methylamino]ethyl}-6-O-methyl-erythromycin A fumarate salt,
- 20 4"-O-{2-[(3-[3-Carboxy-1-(morpholin-4-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyl]propyl)amino]ethyl}-6-O-methyl-erythromycin A,
- 4"-O-{2-[(3-[3-Carboxy-1-(methylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyl]propyl)amino]ethyl}-6-O-methyl-erythromycin A,
- 25 4"-O-{2-[(3-[3-Carboxy-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyl]propyl)methylamino]ethyl}-erythromycin A-(9E)-(cyanomethyl)oxime,
- 4"-O-{3-[(3-[3-Carboxy-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinolinyl]propyl)methylamino]propyl}-6-O-methyl-erythromycin A,
- 4"-O-{2-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-methyloxime-erythromycin A,
- 30 4"-O-{2-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-methoxymethyloxime-erythromycin A,
- 4"-O-{2-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-6-O-methyl-erythromycin A,
- 35 4"-O-{2-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-9-dihydro-erythromycin-9,11-ethylidene acetal
- 4"-O-{2-[2-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolyn-6-sulfanyl)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-oxime-erythromycin A,
- 4"-O-{2-[2-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolyn-6-sulfanyl)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-oxime-erythromycin A trifluoroacetate salt,
- 40 4"-O-{2-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-oxime- erythromycin A,

- 136
- 4"-O-{2-[2-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylsulfanyl)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-methyloxime-erythromycin A,
 4"-O-{2-[2-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylsulfanyl)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-methoxymethyloxime-erythromycin A,
 5 4"-O-{2-[2-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-ylsulfanyl)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-methoxymethyloxime-erythromycin A trifluoroacetate salt,
 4"-O-{2-[2-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-sulfanyl)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-(2-diethylaminoethyl)-oxime-erythromycin A,
 4"-O-{2-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-(cyanomethyl)oxime-erythromycin A,
 10 4"-O-{2-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-(9E)-O-(methoxycarbonylmethyl)oxime-erythromycin A,
 4"-O-{2-[3-(3-carboxy-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-6-yl)-propyloxy]-ethylcarbamoyl}-9-O-(2-diethylaminoethyl)-oxime-erythromycin A,
 15 4"-O-{3-[[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propyl]-methylamino]propionyl}-6-O-methylerythromycin A,
 4"-O-{2-[[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propyl]-cyclopropylamino]ethyl}-azithromycin,
 4"-O-{2-[3-(3-Carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propyl]-oxyethyl}-azithromycin,
 20 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1-(*N,N*-dimethylamino)-1,4-dihydro-4-oxo-6-quinolinyl)propylamino]propionyl}-erythromycin A (9E)-2-(diethylamino)ethyloxime,
 4"-O-{3-[2-(3-Carboxy-1-(*N,N*-dimethylamino)-1,4-dihydro-4-oxo-7-quinolinyl)oxyethylamino]propionyl}-erythromycin A (9E)-2-(diethylamino)ethyloxime,
 25 4"-O-{3-[2-[[6-Carboxy-8-(dimethylamino)-5-oxo-5,8-dihydro-1,8-naphthyridin-3-yl]thio]ethylamino]propionyl}-erythromycin A (9E)-2-(diethylamino)ethyloxime,
 4"-O-{3-[3-[6-Carboxy-8-(dimethylamino)-5-oxo-5,8-dihydro-1,8-naphthyridin-3-yl]]propylamino]propionyl}-erythromycin A (9E)-2-(diethylamino)ethyloxime,
 4"-O-{3-[3-(3-Carboxy-1-(*N,N*-dimethylamino)-1,4-dihydro-4-oxo-6-quinolinyl)propylamino]propionyl}-erythromycin A (9E)-2-(*N*-morpholinyl)ethyloxime, and
 30 4"-O-{2-[[3-(3-Carboxy-1-(*N,N*-dimethylamino)-1,4-dihydro-4-oxo-6-quinolinyl)propyl]methylamino]ethyl}-azithromycin;
 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.
- 35 11. A compound selected from:
 4"-O-{3-[3-(3-carboxy-1,4-dihydro-1-dimethylamino-4-oxo-6-quinolinyl)propylamino]propionyl}-6-O-methylerythromycin A; and
 4"-O-{3-[2-(3-carboxy-1,4-dihydro-1-(*N,N*-dimethylamino)-4-oxo-6-quinolinyl)sulfanylethylamino]propionyl}-6-O-methylerythromycin A;
 40 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

12. A compound of formula (I) according to claim 1, which is 4"-O-{2-[(3-[3-Carboxy-1-(dimethylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinoliny]propyl)methylamino]ethyl}-6-O-methyl-erythromycin A;

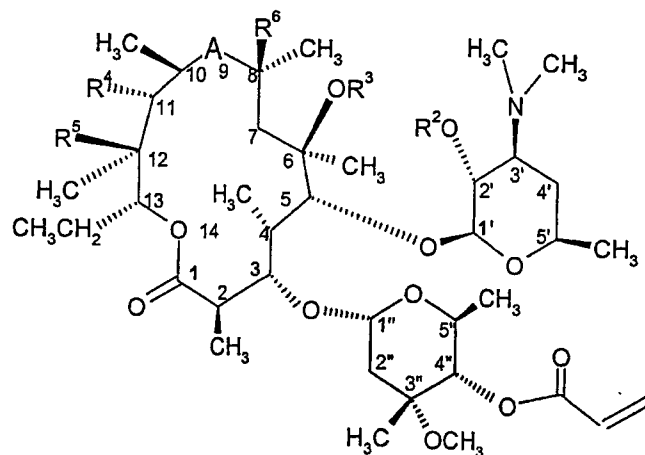
or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

5

13. A process for the preparation of a compound as claimed in any one of claims 1 to 12, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, which comprises:

(a) reacting a compound of formula (XII), wherein R² is optionally a hydroxyl protecting group,

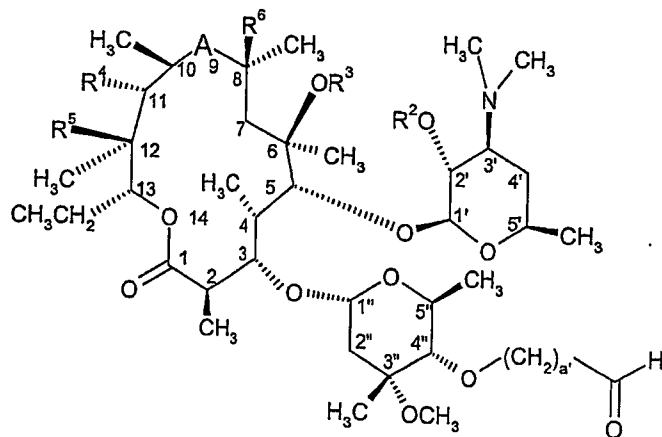
10



(XII)

15 with a compound of formula HU^{1z}R^{14z} (VIII) wherein R^{14z} is R¹⁴ as defined in claim 1 or a group convertible to R¹⁴ and U^{1z} is -Y(CH₂)_rZ or -Y(CH₂)_r- or a group convertible to -Y(CH₂)_rZ- or -Y(CH₂)_r- in which Y is -N(R⁴⁰)- or -S-, to produce a compound of formula (I) wherein a is 2 and Y is -N(R⁴⁰)- or -S-;

20 (b) reacting compound of formula (IIC)

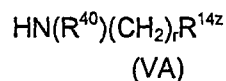
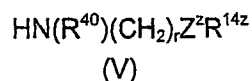


124

(IIC)

with a suitable amine (V) or (VA) in the presence of a reducing agent,

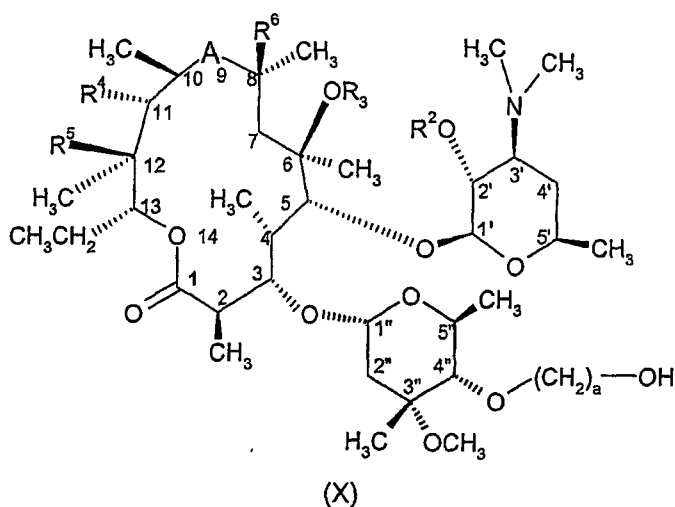
5



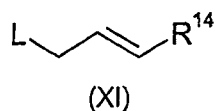
wherein Z^{Z} and $\text{R}^{14\text{Z}}$ are Z and R^{14} as defined in claim 1 or groups convertible to Z and R^{14} ; or

10

(c) reacting a compound of formula (X)



15 with a compound of formula (XI)



20 in which L is a suitable leaving group and R^{14} is as defined in claim 1, in the presence of a catalyst,

and thereafter, if required, subjecting the resulting compound to one or more of the following operations:

- i) removal of the protecting group R^2 ,
- 25 ii) conversion of $\text{U}^{12}\text{R}^{14\text{Z}}$ to U^1R^{14} , and
- iii) conversion of the resultant compound of formula (I) into a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

14. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, as
30 claimed in any one of claims 1 to 12 for use in therapy.

- 139
15. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, as claimed in any one of claims 1 to 12 for use in the treatment or prophylaxis of systemic or topical microbial infections in a human or animal body.
- 5 16. The use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, as claimed in any one of claims 1 to 12 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.
- 10 17. 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 of formula (I), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, as claimed in any one of claims 1 to 12.
- 15 18. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, as claimed in any one of claims 1 to 12 in association with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent and/or carrier.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2005/012038

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H17/08 A61K31/7048 A61P31/04

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)

A61K A61P C07H

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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/042228 A (GLAXO GROUP LIMITED; PLIVA D.D; ALIHODZIC, SULEJMAN; ANDREOTTI, DANIEL) 22 May 2003 (2003-05-22) the whole document	1-18
Y	US 4 284 629 A (GROHE ET AL) 18 August 1981 (1981-08-18) examples 2,4,5,17,23	1-18
A	WO 2004/039822 A (GLAXO GROUP LIMITED; BERGE, JOHN, MICHAEL; FRYDRYCH, CATHERINE, SIMONE) 13 May 2004 (2004-05-13) the whole document	1-18



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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

8 February 2006

Date of mailing of the international search report

21/02/2006

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

MATES VALDIVIELSO, J

146

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/012038

141

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 17 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/012038

142

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
			HR 20040433 A2	30-04-2005
			HU 0402225 A2	28-02-2005
			JP 2005515978 T	02-06-2005
			US 2005080025 A1	14-04-2005
US 4284629	A	18-08-1981	AT 376979 B	25-01-1985
			AT 136979 A	15-06-1984
			DE 2808070 A1	30-08-1979
			EP 0004279 A1	03-10-1979
			ES 478047 A1	16-07-1979
			JP 1745543 C	25-03-1993
			JP 2117664 A	02-05-1990
			JP 4033789 B	04-06-1992
			JP 1246265 A	02-10-1989
			JP 1745544 C	25-03-1993
			JP 4033790 B	04-06-1992
			JP 1649531 C	30-03-1992
			JP 2060666 B	17-12-1990
			JP 54132582 A	15-10-1979
WO 2004039822	A	13-05-2004	AU 2003293635 A1	25-05-2004
			EP 1558625 A2	03-08-2005

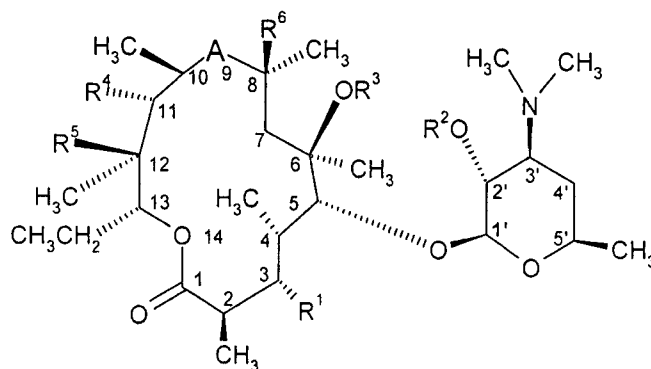
Macrolonas – Quinolonas amino sustituidas

La presente invención se refiere a nuevos macrólidos semisintéticos 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 3, a procedimientos para su preparación, a composiciones que los contienen y a su uso en medicina.

Se sabe que los agentes antibacterianos macrólidos son útiles en el tratamiento o prevención de infecciones bacterianas. Sin embargo, la aparición de cepas bacterianas resistentes a macrólidos ha dado como resultado la necesidad de desarrollar nuevos compuestos macrólidos. Por ejemplo, los documentos EP 0 895 999, WO 03/042228 y WO 04/039822 describen derivados modificados en la posición 4" del anillo de macrólido que tienen actividad antibacteriana.

De acuerdo con la presente invención, se han encontrado nuevos macrólidos de 14 y 15 miembros sustituidos en la posición 3 que también tienen actividad antimicrobiana.

Por tanto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula general (I)

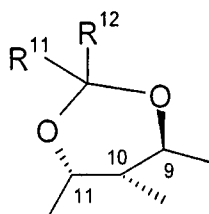


(I)

en la que

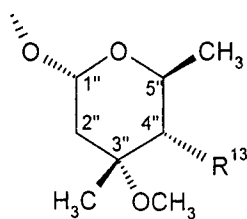
A es un radical bivalente $-C(O)-$, $-N(R^7)-CH_2-$, $-CH(NR^8R^9)-$ o $-C(=NR^{10})-$, o A y R^4 tomados junto con los átomos que intervienen forman un grupo cíclico que

5 tiene la siguiente fórmula:



(IA)

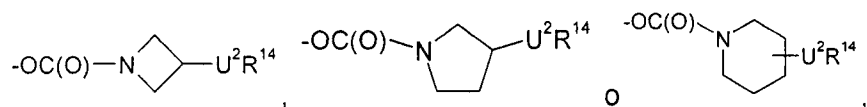
y R^1 es un grupo que tiene la siguiente fórmula:



(IB)

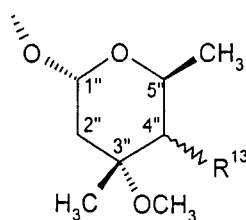
10

en la que R^{13} es $-OC(O)(CH_2)_dU^1R^{14}$, $-OC(O)N(R^{15})(CH_2)_dU^1R^{14}$, $-O(CH_2)_dU^1R^{14}$,



o

15 A es el radical bivalente $-N(R^7)-CH_2-$ y R^1 es un grupo que tiene la siguiente fórmula:



(IC)

en la que R^{13} es $-NHC(O)(CH_2)_dU^1R^{14}$;

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

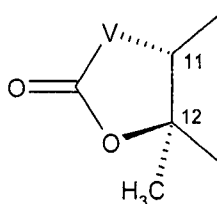
5 R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , o alquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con heteroarilo bicíclico condensado de 9 ó 10 miembros;

R^4 es hidroxilo, alquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con heteroarilo bicíclico condensado de 9 ó 10 miembros, o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} o $-O(CH_2)_eNR^7R^{16}$, o R^4 y A tomados junto con los

10 átomos que intervienen forman un grupo cíclico de fórmula (IA),

R^5 es hidroxilo, o

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



(ID)

15

en la que V es un radical bivalente $-CH_2-$, $-CH(CN)-$, $-O-$, $-N(R^{17})-$ o $-CH(SR^{17})-$, con la condición de que cuando R^1 es un grupo de fórmula (IC), V sea $-O-$;

R^6 es hidrógeno o flúor;

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

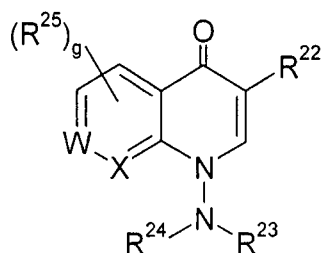
cada uno de R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $-C(O)R^{18}$, o

R^8 y R^9 juntos forman $=CH(CR^{18}R^{19})_f$ arilo, $=CH(CR^{18}R^{19})_f$ heterociclilo, $=CR^{18}R^{19}$ o $=C(R^{18})C(O)OR^{18}$, donde los grupos alquilo, arilo y heterociclilo
5 están opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre R^{20} ;

R^{10} es $-OR^{21}$;

cada uno de R^{11} y R^{12} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heteroarilo, o arilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos
10 seleccionados independientemente entre hidroxilo y alcoxi C_{1-6} ;

R^{14} es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente fórmula:



(IE)

cada uno de R^{15} , R^{16} , R^{18} y R^{19} es independientemente hidrógeno o
15 alquilo C_{1-6} ;

R^{17} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo bicíclico condensado de 9 ó 10 miembros opcionalmente sustituido;

20 R^{20} es halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, $-C(O)R^{26}$, $-C(O)OR^{26}$, $-OC(O)R^{26}$, $-OC(O)OR^{26}$, $-NR^{27}C(O)R^{28}$, $-C(O)NR^{27}R^{28}$, $-NR^{27}R^{28}$, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , $-S(O)_h$ alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-(CH_2)_i$ arilo o $-(CH_2)_i$ heteroarilo,

donde el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre $-NR^{18}R^{19}$, halógeno y $-OR^{18}$, y los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con hasta cinco grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, $-C(O)R^{29}$, $-C(O)OR^{29}$, $-OC(O)OR^{29}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}R^{31}$, hidroxilo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;

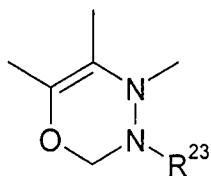
R^{21} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alqueno C_{3-6} o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, donde los grupos alquilo, cicloalquilo, alqueno y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, $-OR^{32}$, $-S(O)_jR^{32}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-CONR^{32}R^{33}$, halógeno y ciano;

R^{22} es hidrógeno, $-C(O)OR^{34}$, $-C(O)NHR^{34}$, $-C(O)CH_2NO_2$ o $-C(O)CH_2SO_2R^7$;

cada uno de R^{23} y R^{24} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7} , donde los grupos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo, ciano, alcoxi C_{1-4} , $-CONR^{35}R^{36}$ y $-NR^{35}R^{36}$,

R^{23} y R^{24} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre y $N-R^{37}$, o

R^{23} es alquilo C_{1-4} , X es $-C(R^{41})-$, y R^{24} y R^{41} se unen para formar un grupo cíclico que tiene la siguiente fórmula:



(IF)

- R²⁵ es halógeno, alquilo C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) o -N(alquilo C₁₋₄)₂;
- 5 R²⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, -(CH₂)_karilo o -(CH₂)_kheteroarilo;
cada uno de R²⁷ y R²⁸ es independientemente hidrógeno, -OR¹⁸, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_marilo o -(CH₂)_mheterociclilo;
R²⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, -(CH₂)_narilo o -(CH₂)_nheteroarilo;
cada uno de R³⁰ y R³¹ es independientemente hidrógeno, -OR¹⁸, alquilo
- 10 C₁₋₆, -(CH₂)_parilo o -(CH₂)_pheterociclilo;
cada uno de R³² y R³³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;
- R³⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alcoxi C₁₋₄
- 15 opcionalmente sustituido con fenilo o alcoxi C₁₋₄, -C(O)alquilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -OC(O)alquilo C₁₋₆, -OC(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)NR³⁸R³⁹, -NR³⁸R³⁹ y fenilo opcionalmente sustituido con nitro o -C(O)O-alquilo C₁₋₆,
-(CH₂)_qcicloalquilo C₃₋₇,
-(CH₂)_qheterociclilo,
- 20 -(CH₂)_qheteroarilo,
-(CH₂)_qarilo,
alquenilo C₃₋₆, o
alquinilo C₃₋₆;

cada uno de R^{35} y R^{36} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^{37} es hidrógeno o metilo;

cada uno de R^{38} y R^{39} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , o
opcionalmente sustituido con fenilo o $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , o

- 5 R^{38} y R^{39} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman
un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente un
heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre y $N-R^{37}$;

R^{40} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo opcionalmente
sustituido o bencilo, acetilo o benzoílo;

- 10 R^{41} es hidrógeno o R^{25} , o, cuando X es $-C(R^{41})-$, R^{41} y R^{24} pueden unirse
para formar un grupo cíclico de fórmula (IF);

U^1 es un radical bivalente $-Y(CH_2)_rZ-$ o $-Y(CH_2)_r-$;

U^2 es U^1 o un radical bivalente $-O-$, $-N(R^{40})-$, $-S(O)_s-$ o $-CH_2-$;

- cada uno de Y y Z es independientemente un radical bivalente $-N(R^{40})-$, -
15 $O-$, $-S(O)_s-$, $-N(R^{40})C(O)-$, $-C(O)N(R^{40})-$ o $-N[C(O)R^{40}]-$;
cada uno de W y X es independientemente $-C(R^{41})-$ o a nitrógeno, con la
condición de que W y X no son ambos nitrógeno;

d es un número entero de 2 a 5;

e es un número entero de 2 a 4;

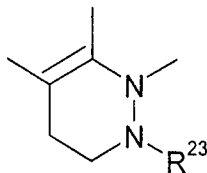
- 20 cada uno de f, i, k, m, n, p y q es independientemente un número entero de 0 a
4;

cada uno de g, h, j y s es independientemente un número entero de 0 a
2;

r es un número entero de 2 a 5;

- 25 y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En un aspecto alternativo, la invención también proporciona compuestos en los que R^{23} es alquilo C_{1-4} , X es $-C(R^{41})-$, y R^{24} y R^{41} se unen para formar un grupo cíclico que tiene la siguiente fórmula:



(IF-a)

- 5 La expresión "farmacéuticamente aceptable" como se usa en este documento significa un compuesto que es adecuado para el uso farmacéutico. Las sales y solvatos de los compuestos de la invención que son adecuados para el uso en medicina son aquellos en los que el contraión o el disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, sales y
- 10 solvatos que tienen contraiones o disolventes asociados no farmacéuticamente aceptables están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para el uso como intermedios en la preparación de otros compuestos de la invención y de sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos.
- 15 La expresión "derivado farmacéuticamente aceptable" como se usa en este documento significa cualquier sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, por ejemplo, éster, de un compuesto de la invención, que después de la administración al receptor es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la invención, o un metabolito activo o
- 20 residuo del mismo. Tales derivados pueden reconocerse por los especialistas en la técnica, sin necesidad de experimentación. Sin embargo, se hace

referencia al análisis de Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5ª Edición, Vol. 1: Principles and Practice, que se incorpora en este documento como referencia hasta el punto de análisis de tales derivados. Los ejemplos de derivados farmacéuticamente aceptables son sales, solvatos, ésteres, 5 carbamatos y ésteres fosfato. Ejemplos adicionales de derivados farmacéuticamente aceptables son sales, solvatos y ésteres. Otros ejemplos de derivados farmacéuticamente aceptables son sales y ésteres, tales como sales.

Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de y/o 10 pueden administrarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Para una revisión sobre las sales adecuadas véase Berge y col., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19.

Típicamente, una sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse fácilmente usando un ácido o base deseada según sea apropiado. La sal 15 puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. Por ejemplo, una solución de un ácido tal como ácido lactobiónico puede añadirse a una solución de un compuesto de fórmula (I) en un disolvente tal como acetonitrilo, acetona o THF, y la mezcla resultante evaporarse a sequedad, disolverse de nuevo en agua y liofilizarse 20 para obtener la sal de adición de ácidos en forma de un sólido. Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) puede disolverse en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol tal como isopropanol, y el ácido puede añadirse al mismo disolvente o a otro disolvente adecuado. Después, la sal de adición de ácidos resultante puede precipitarse directamente, o mediante la 25 adición de un disolvente menos polar tal como éter diisopropílico o hexano, y

aislarse por filtración.

El especialista apreciará que cuando el compuesto de fórmula (I) contiene más de un grupo básico también pueden formarse bis sales (2:1 de ácido:compuesto de fórmula (I)) o tris sales (3:1 de ácido:compuesto de fórmula (I)) y son sales de acuerdo con la presente invención.

Las sales de adición adecuadas se forman a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos que forman sales no tóxicas y los ejemplos son lactobionato, mandelato (incluyendo (S)-(+)-mandelato, (R)-(-)-mandelato y (R,S)-mandelato), clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, 10 nitrato, fosfato, hidrogenofosfato, acetato, trifluoroacetato, maleato, malato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, formiato, gluconato, succinato, succinato de etilo (4-etoxi-4-oxo-butanoato), piruvato, oxalato, oxaloacetato, sacarato, benzoato, alquil o aril sulfonatos (por ejemplo metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato o *p*-toluenosulfonato) e isetionato. En una 15 realización, las sales adecuadas incluyen lactobionato, citrato, succinato, (L)-(+)-tartrato, (S)-(+)-mandelato y *bis*-(S)-(+)-mandelato, por ejemplo lactobionato, citrato, succinato y (L)-(+)-tartrato, tales como lactobionato y citrato.

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

25 Los compuestos de la invención pueden tener un centro básico y uno

ácido y por lo tanto pueden estar en forma de zwitteriones.

Los especialistas en la técnica de la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o a partir de los que se precipitan o cristalizan.

5 Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Los solvatos de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Las sales del compuesto de fórmula (I) pueden formar solvatos (por ejemplo, hidratos) y la invención también incluye todos estos solvatos.

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

Los profármacos son cualquier vehículo enlazado de forma covalente que libera un compuesto de fórmula (I) *in vivo* cuando tal profármaco se administra a un paciente. Los profármacos se preparan generalmente modificando grupos funcionales de manera que la modificación se escinde,
25 por manipulación rutinaria o *in vivo*, produciendo el compuesto parental. Los

profármacos incluyen, por ejemplo, los compuestos de esta invención en los que los grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un paciente, se escinde para formar los grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo. De esta manera, los ejemplos representativos de profármacos incluyen (pero sin limitación) derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol, sulfhidrilo y amina de los compuestos de fórmula (I). Además, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH), pueden emplearse ésteres, tales como ésteres metílicos, ésteres etílicos y similares. Los ésteres pueden ser activos por sí mismos y/o hidrolizables en condiciones *in vivo* en el cuerpo humano. Los grupos ésteres hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen aquellos que se rompen fácilmente en el cuerpo humano para liberar el ácido parental o su sal.

En lo sucesivo se hacen referencias a un compuesto de acuerdo con la invención que incluye compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de fórmula (I) tienen más de un átomo de carbono asimétrico. En la fórmula general (I) como se ha dibujado, el enlace con forma de cuña sólida indica que el enlace está por encima el plano del papel. El enlace roto indica que el enlace está por debajo del plano del papel. El enlace ondulado () indica que el enlace puede estar por encima o por debajo del plano del papel. Por tanto, cuando R¹ es un grupo de fórmula (IC), la presente invención incluye epímeros en el carbono 4", y mezclas de los mismos.

Sin embargo, donde un enlace ondulado () biseca otro enlace a aproximadamente 90°, entonces pretende identificar el enlace a través del cual

el resto se une al resto de la molécula.

Se apreciará que los sustituyentes del macróido también pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos. Por tanto, los compuestos de estructura (I) pueden existir en forma de enantiómeros o diastereómeros
5 individuales. Todas estas formas isoméricas se incluyen dentro de la presente invención, incluyendo mezclas de las mismas.

Cuando un compuesto de la invención contiene un grupo alqueno, puede aparecer isomería cis (Z) y trans (E). La presente invención incluye los estereoisómeros individuales del compuesto de la invención y, donde sea
10 apropiado, las formas tautoméricas individuales del mismo, junto con mezclas de los mismos.

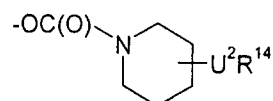
La separación de los diastereoisómeros o isómeros cis y trans puede realizarse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, por cristalización fraccionada, cromatografía o HPLC. Una mezcla estereoisomérica del agente
15 también puede prepararse a partir de un intermedio ópticamente puro correspondiente o por resolución, tal como por HPLC, de la mezcla correspondiente usando un soporte quiral adecuado o por cristalización fraccionada de las sales diastereoisoméricas formadas por reacción de la mezcla correspondiente con un ácido o base ópticamente activo adecuado,
20 según sea apropiado.

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

25 Los compuestos en los que R^2 representa un grupo protector de hidroxilo

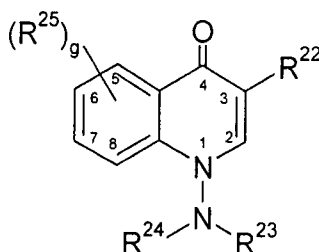
están en los intermedios generales para la preparación de otros compuestos de fórmula (I).

Cuando el grupo OR^2 es un grupo hidroxilo protegido éste es convenientemente un grupo éter o aciloxi. Los ejemplos de grupos éter particularmente adecuados incluyen aquellos en los que R^2 es un trialquilsililo (es decir trimetilsililo). Cuando el grupo OR^2 representa un grupo aciloxi, entonces los ejemplos de grupos R^2 adecuados incluyen acetilo o benzoilo. Cuando R^{13} es



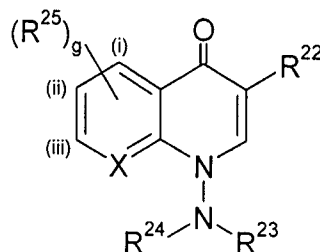
10 el grupo $-U^2R^{14}$ está unido típicamente en la posición 3 ó 4 del anillo piperidina.

Cuando R^{14} es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



dicho heterociclilo está unido en la posición 5, 6, 7 u 8 al grupo U^1 o U^2 como se ha definido anteriormente. En una realización, el heterociclilo está unido en la posición 6 ó 7. Cuando están presentes, el grupo o grupos R^{25} pueden estar unidos en cualquier otra posición vacante o desocupada del anillo.

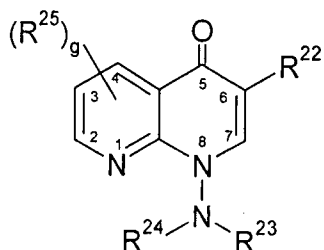
Cuando R^{14} es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



en la que X es $-C(R^{41})-$ donde R^{41} es R^{25} , o R^{41} y R^{24} se unen para formar un grupo cíclico de fórmula (IF), dicho heterociclilo está unido en la posición (i), (ii) o (iii) al grupo U^1 o U^2 como se ha definido anteriormente. En una realización, el

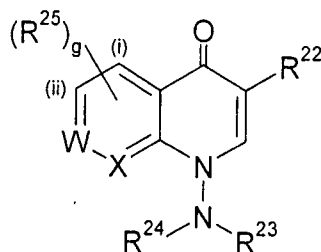
5 heterociclilo está unido en la posición (ii) o (iii). Cuando están presentes, el grupo o grupos R^{25} pueden estar unidos en cualquier otra posición vacante o desocupada del anillo.

Cuando R^{14} es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



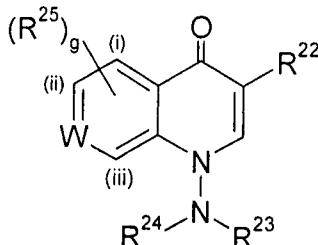
10 dicho heterociclilo está unido en la posición 2, 3 ó 4 al grupo U^1 o U^2 como se ha definido anteriormente. En una realización, el heterociclilo está unido en la posición 2 ó 3. Cuando están presentes, el grupo o grupos R^{25} pueden estar unidos en cualquier otra posición vacante o desocupada del anillo.

Cuando R^{14} es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



en la que W es N y X es $-C(R^{41})-$ donde R^{41} es R^{25} o R^{41} y R^{24} se unen para formar un grupo cíclico de fórmula (IF), o W es $-C(R^{25})-$ y X es N o $-C(R^{41})-$ donde R^{41} es R^{25} o R^{41} y R^{24} se unen para formar un grupo cíclico de fórmula (IF), dicho heterociclilo está unido en la posición (i) o (ii) al grupo U^1 o U^2 como se ha definido anteriormente. En una realización, el heterociclilo está unido en la posición (ii). Cuando están presentes, el grupo o grupos R^{25} pueden estar unidos en cualquier otra posición vacante o desocupada del anillo.

Cuando R^{14} es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



10

en la que W es N o $-C(R^{25})-$, dicho heterociclilo está unido en la posición (i), (ii) o (iii) al grupo U^1 o U^2 como se ha definido anteriormente. En una realización, el heterociclilo está unido en la posición (ii). Cuando están presentes, el grupo o grupos R^{25} pueden estar unidos en cualquier otra posición vacante o desocupada del anillo.

15

El término "alquilo" como se usa en este documento como un grupo o una parte de un grupo se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por

ejemplo, alquilo C_{1-10} significa un alquilo lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como mucho 10, átomos de carbono. Los ejemplos de "alquilo" como se usa en este documento incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, isobutilo, isopropilo, *t*-butilo, hexilo, heptilo, octilo, 5 nonilo y decilo. Se prefiere un grupo alquilo C_{1-4} , por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo o *t*-butilo.

El término grupo "cicloalquilo C_{3-7} " como se usa en este documento se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico no aromático de 3 a 7 átomos de carbono tal como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo 10 o cicloheptilo.

El término "alcoxi" como se usa en este documento se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alcoxi C_{1-6} significa un alcoxi lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como mucho 6, átomos de carbono. Los 15 ejemplos de "alcoxi" como se usa en este documento incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi, 2-metilprop-1-oxi, 2-metilprop-2-oxi, pentoxi y hexiloxi. Se prefiere un grupo alcoxi 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 usa en este documento como un grupo o 20 una parte de un grupo se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace. Por ejemplo, el término "alquenilo C_{2-6} " significa un alquenilo lineal o ramificado que contiene al menos 2, y como máximo 6, átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace. De 25 igual forma, el término "alquenilo C_{3-6} " significa un alquenilo lineal o ramificado

que contiene al menos 3, y como mucho 6, átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace. Los ejemplos de "alquenilo" como se usa en este documento incluyen, pero sin limitación, 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 C_{2-6} , el doble enlace preferiblemente no es adyacente al oxígeno.

El término "alquinilo" como se usa en este documento como un grupo o una parte de un grupo se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace. Por ejemplo, el término "alquinilo C_{3-6} " significa un alquinilo lineal o ramificado que contiene al menos 3, y como máximo 6, átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace. Los ejemplos de "alquinilo" como se usa en este documento incluyen, pero sin limitación, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo y 3-metil-1-butinilo.

El término "arilo" como se usa en este documento se refiere a un resto carbocíclico aromático tal como fenilo, bifenilo o naftilo, por ejemplo fenilo.

El término "heteroarilo" como se usa en este documento, a menos que se defina otra cosa, se refiere a un heterociclo aromático de 5 a 10 miembros, que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluyendo sistemas de anillos mono y bicíclicos. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, 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.

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

10 La expresión "heteroarilo bicíclico condensado de 9 ó 10 miembros" como se usa en este documento como un grupo o una parte de un grupo se refiere a un heteroarilo bicíclico condensado de 9 ó 10 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los
ejemplos incluyen, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-
15 tetrahydroisoquinolinilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, 1,3-benzodioxazolilo, indolilo, benzotiazolilo, furilpiridina, oxazolopiridilo y benzotiofenilo.

El término "heterociclilo" como se usa en este documento, a menos que se defina otra cosa, se refiere a un anillo de hidrocarburo insaturado, no
20 aromático, monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Preferiblemente, el anillo heterociclilo tiene cinco o seis átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahidrotiofenilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidilo,
25 piperazinilo, morfolino, tetrahidropiranilo y tiomorfolino.

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

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

10 Las expresiones "fenilo opcionalmente sustituido", "fenilo o bencilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido", "heteroarilo bicíclico condensado de 9 ó 10 miembros opcionalmente sustituido" o "grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros
15 grupo que está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₁₋₄, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros.

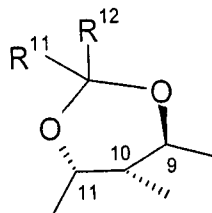
Como apreciará el especialista, los compuestos de fórmula (I) son derivados de macrólidos de 14 y 15 miembros conocidos derivados de
20 eritromicina A que tienen actividad antibacteriana y contienen un resto cladinosa con un grupo hidroxilo o un grupo amino en la posición 4". Los macrólidos de 14 y 15 miembros que pueden derivatizarse de acuerdo con la invención incluyen, por ejemplo, los siguientes:

azitromicina,

25 11-O-metil-azitromicina,

- 11,12-carbonato de azitromicina,
 6-O-metil eritromicina A,
 6-O-metil eritromicina A 9-oxima,
 6-O-metil eritromicina A 9-O-alkil-oximas,
- 5 eritromicina 9-oxima,
 eritromicina 9-O-alkil-oximas,
 11,12-carbonato de eritromicina,
 11,12-carbonato de eritromicina 9-oxima,
 11,12-carbamato de 6-O-metil-11-desoxi-11-amino-eritromicina A,
- 10 (9S)-9-dihidro-eritromicina, y
 (9S)-9-dihidro-eritromicina 9,11-etiliden acetal,
 y los macrólidos anteriores en los que el grupo hidroxilo 4" se reemplaza con un
 grupo amino para dar un macrólido que tiene la estereoquímica (R), (S) o (R,S)
 en la posición 4".
- 15 En los compuestos de fórmula (I), el grupo heterocíclico de fórmula (IE)
 (R^{14}) está unido en la posición 4" del macrólido de 14 ó 15 mediante una
 cadena engace. Las cadenas engarce adecuadas para el uso de acuerdo con
 la presente invención incluyen, por ejemplo, las siguientes:
- OC(O)(CH₂)₂NH(CH₂)₃-;
- 20 -OC(O)(CH₂)₂NH(CH₂)₂S-;
- OC(O)(CH₂)₂NH(CH₂)₂O-;
- O(CH₂)₃N(CH₃)(CH₂)₃-;
- O(CH₂)₂NH(CH₂)₂S-;
- O(CH₂)₃O(CH₂)₃-; y
- 25 -O(CH₂)₂NH(CH₂)₂O-.

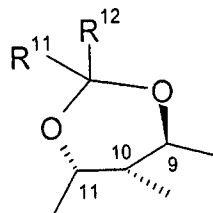
En una realización, A es $-N(R^7)-CH_2-$, $-CH(NR^8R^9)-$ o $-C(=NR^{10})-$, o A y R^4 tomados junto con los átomos que intervienen forman un grupo cíclico que tiene la siguiente fórmula:



(IA)

5

En otra realización, A es $-C(O)-$, $-N(R^7)-CH_2-$ o $-CH(NR^8R^9)-$, o A y R^4 tomados junto con los átomos que intervienen forman un grupo cíclico que tiene la siguiente fórmula:



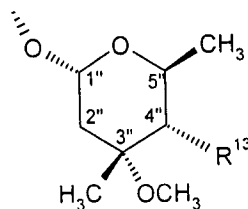
(IA)

10

En otra realización, A es $-C(O)-$, $-N(R^7)-CH_2-$ o $-CH(NR^8R^9)-$. En otra realización, A es $-C(O)-$, $-CH(NR^8R^9)-$ o $-C(=NR^{10})-$. En una realización más, A es $-C(O)-$ o $-CH(NR^8R^9)-$. Los ejemplos representativos de A incluyen $-C(O)-$, $-N(R^7)-CH_2-$ y $-C(=NR^{10})-$.

15

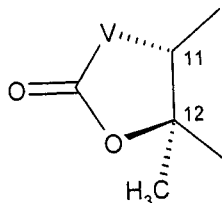
Un ejemplo representativo de R^1 es



Un ejemplo representativo de R^2 es hidrógeno.

Los ejemplos representativos de R^3 incluyen hidrógeno y alquilo C_{1-4} , tales como hidrógeno y metilo, por ejemplo hidrógeno.

En una realización, R^4 y R^5 son hidroxilo, o R^4 y R^5 tomados junto con los 5 átomos que intervienen forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:



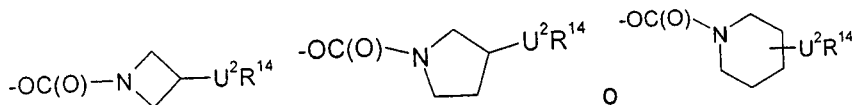
en la que V es un radical bivalente seleccionado entre $-CH_2-$, $-CH(CN)-$, $-O-$, $-N(R^{17})-$ o $-CH(SR^{17})-$. En una realización más, R^4 y R^5 son hidroxilo.

10 Un ejemplo representativo de R^6 es hidrógeno.

Un ejemplo representativo de R^7 es alquilo C_{1-4} , por ejemplo metilo.

En una realización, cada uno de R^{11} y R^{12} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} . En una realización más, uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno y el otro es metilo.

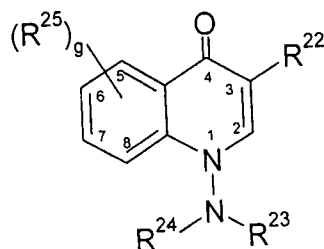
15 En una realización, R^{13} es $-OC(O)(CH_2)_dU^1R^{14}$, $-O(CH_2)_dU^1R^{14}$,



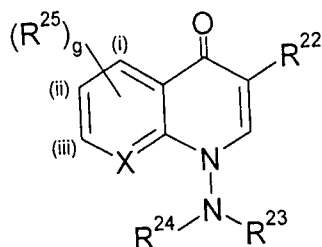
Los ejemplos representativos de R^{13} incluyen $-OC(O)(CH_2)_dU^1R^{14}$ y $-O(CH_2)_dU^1R^{14}$, por ejemplo $-OC(O)(CH_2)_dU^1R^{14}$.

Los ejemplos representativos de R^{14} incluyen un grupo heterocíclico que tiene

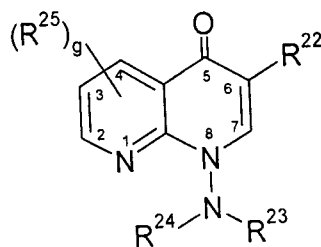
20 la siguiente estructura:



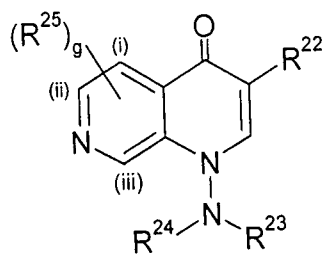
en la que el heterociclilo está unido en la posición 6 ó 7, por ejemplo en la posición 6, al grupo U^1 o U^2 como se ha definido anteriormente;
un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



5 en la que X es $-C(R^{41})-$ donde R^{41} y R^{24} se unen para formar un grupo cíclico de fórmula (IF), y dicho heterociclilo está unido en la posición (ii) o (iii), por ejemplo en la posición (ii), al grupo U^1 o U^2 como se ha definido anteriormente;
un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:

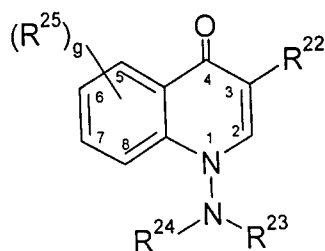


10 dicho heterociclilo está unido en la posición 2 ó 3, por ejemplo en la posición 6, al grupo U^1 o U^2 como se ha definido anteriormente; y
un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



en la que dicho heterociclilo está unido en la posición (ii) al grupo U^1 o U^2 como se ha definido anteriormente.

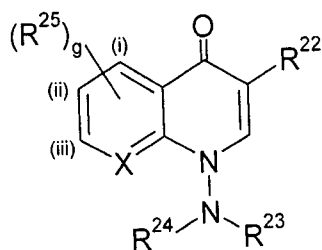
Por ejemplo, R^{14} es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



5

en la que el heterociclilo está unido en la posición 6 ó 7, por ejemplo en la posición 6, al grupo U^1 o U^2 como se ha definido anteriormente.

Un ejemplo alternativo de R^{14} es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



10

en la que R^{23} es alquilo C_{1-4} , X es $-C(R^{41})-$ donde R^{41} y R^{24} se unen para formar un grupo cíclico de fórmula (IF-a), y dicho heterociclilo está unido en la posición (ii) o (iii), por ejemplo en la posición (ii), al grupo U^1 o U^2 como se ha definido anteriormente.

En una realización, R^{15} es hidrógeno.

Un ejemplo representativo de R^{17} es hidrógeno.

Los ejemplos representativos de R^{21} incluyen hidrógeno y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-OR^{32}$, por ejemplo hidrógeno y metilo
5 opcionalmente sustituido con $-OR^{32}$.

En una realización, R^{22} es hidrógeno, $-C(O)OR^{34}$, $-C(O)NHR^{34}$ o $-C(O)CH_2NO_2$. En una realización más, R^{22} es $-C(O)OR^{34}$, $-C(O)NHR^{34}$ o $-C(O)CH_2NO_2$. Un ejemplo representativo de R^{22} es $-C(O)OR^{34}$.

En una realización, cada uno de R^{23} y R^{24} es independientemente
10 hidrógeno o alquilo C_{1-4} , por ejemplo R^{23} es hidrógeno y R^{24} es metilo o cada uno de R^{23} y R^{24} es metilo. En otra realización, R^{23} y R^{24} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cinco a seis miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre y $N-R^{37}$, por ejemplo un anillo de seis miembros que
15 contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre y $N-R^{37}$ tal como as morfolino. En una realización más, R^{23} es alquilo C_{1-4} , X es $-C(R^{41})-$, y R^{24} y R^{41} se unen para formar un grupo cíclico de fórmula (IF).

En una realización, R^{25} es halógeno.

Un ejemplo representativo de R^{32} es alquilo C_{1-4} , por ejemplo metilo.

20 Un ejemplo representativo de R^{34} es hidrógeno.

Los ejemplos representativos de R^{40} incluyen hidrógeno y alquilo C_{1-4} , tales como hidrógeno y metilo, por ejemplo hidrógeno.

Los ejemplos representativos de R^{41} incluyen hidrógeno, y, cuando X es $-C(R^{41})-$, R^{41} y R^{24} se unen para formar un grupo cíclico de fórmula (IF).

25 Los ejemplos representativos de U^1 incluyen $-Y(CH_2)_rZ-$ y $-Y(CH_2)_r-$, por

ejemplo $-Y(CH_2)_r-$.

Los ejemplos representativos de V incluyen $-O-$ y $-N(R^{17})-$.

En una realización, cada uno de W y X es $-C(R^{41})-$, W es $-C(R^{41})-$ y X es nitrógeno o W es nitrógeno y X es $-C(R^{41})-$.

5 Los ejemplos representativos de W incluyen $-CH-$ y nitrógeno.

Los ejemplos representativos de X incluyen $-CH-$, nitrógeno y $-C(R^{41})-$ donde R^{41} y R^{24} se unen para formar un grupo cíclico de fórmula (IF).

Los ejemplos representativos de Y incluyen $-N(R^{40})-$ y $-O-$.

Los ejemplos representativos de Z incluyen $-O-$ y $-S-$.

10 Los ejemplos representativos de d incluyen 2 y 3, por ejemplo 2.

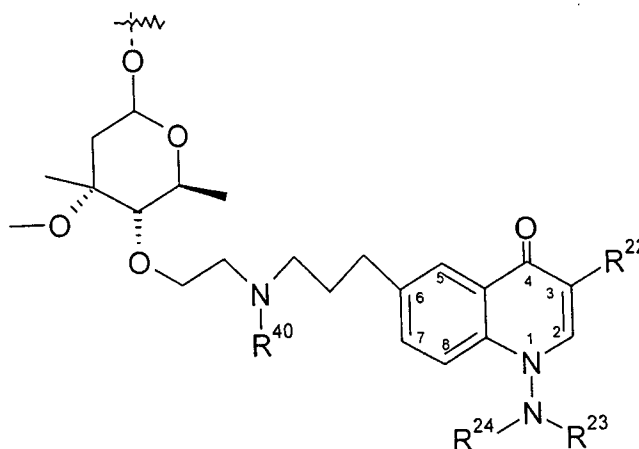
Un ejemplo representativo de g es 0.

Los ejemplos representativos de r incluyen 2 y 3, por ejemplo 3.

Un ejemplo representativo de s es 0.

En un aspecto la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en

15 la que R^1 representa:



En este aspecto R^2 puede representar, por ejemplo, H.

En este aspecto R^3 puede representar, por ejemplo, alquilo C_{1-4} tal como

metilo.

En este aspecto R^4 puede representar, por ejemplo, hidroxilo.

En este aspecto R^5 puede representar, por ejemplo, hidroxilo.

En este aspecto R^6 puede representar, por ejemplo, H.

- 5 Debe entenderse que la presente invención abarca todas las combinaciones de las realizaciones y ejemplos representativos descritos anteriormente en este documento. También debe entenderse que la presente invención abarca compuestos de fórmula (I) en los que un grupo o parámetro particular, por ejemplo R^7 , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} ,
 10 R^{33} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , h, i, j, k, m, n, p y s puede aparecer más de una vez. En tales compuestos, se apreciará que cada grupo o parámetro se selecciona independientemente entre los valores indicados.

Los compuestos de la invención incluyen:

- 4"-O-{3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-
 15 quinolinil)propilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A,
 4"-O-{3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-7-
 quinolinil)propilamino]propionil}-azitromicin-11,12-carbonato,
 4"-O-{3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-(morfolin-4-il)-4-oxo-6-
 quinolinil)propilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A,
 20 4"-O-{3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-metilamino-4-oxo-6-
 quinolinil)propilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A,
 4"-O-{3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-
 quinolinil)propilamino]propionil}-eritromicina A (9E)-oxima,
 4"-O-{3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-
 25 quinolinil)propilamino]propionil}-eritromicina A (9E)-metoxima,

170

- 4"-O-[3-[3-(3-Carboxi-1-(*N,N*-dimetilamino)-1,4-dihidro-4-oxo-6-quinolinil)propilaminopropionil]-6-O-metil eritromicina A (9*E*)-oxima,
- Sal lactobionato de 4"-O-[3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]-6-O-metileritromicina A,
- 5 Sal citrato de 4"-O-[3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]-6-O-metileritromicina A,
- 4"-O-[3-[2-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-[1,7]naftiridin-6-ilsulfanil)-etilamino]propionil]-6-O-metil-eritromicina A,
- 4"-O-[3-[2-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-7-quinolinil)oxietilamino]propionil]-6-O-metileritromicina A,
- 10 4"-O-[3-[2-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-7-quinolinil)oxietilamino]propionil]-azitromicina,
- 4"-O-[3-[2-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-7-quinolinil)oxietilamino]propionil]-eritromicina A (9*E*)-oxima,
- 15 4"-O-[3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]-azitromicina,
- 4"-O-[3-[3-(6-Carboxi-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7*H*-[1,3,4]oxadiazino[6,5,4-*ij*])quinolin-9-il)propilamino]propionil]-6-O-metil eritromicina A,
- 4"-O-[3-[3-(6-Carboxi-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7*H*-[1,3,4]oxadiazino[6,5,4-*ij*])quinolin-9-il)propilamino]propionil]-eritromicina A-(9*E*)-O-metoximetiloxima,
- 20 11,12-Carbamato de 4"-O-[3-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propil]-metilamino]-propil]-6-O-metil-11-desoxi-11-(*R*)-amino-eritromicina A,
- 11,12-Carbonato de 4"-O-(2-[2-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-
- 25 [1,7]-naftiridin-6-ilsulfanil)-etilamino}-etil)-6-O-metil-eritromicina A,

171

- 4"-O-{3-[2-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-(*N,N*-dimetilamino)-4-oxo-6-quinolinil)sulfaniletilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A,
- 11,12-Carbonato de 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-(*N,N*-dimetilamino)-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-eritromicina A-(9*E*)-oxima,
- 5 4"-O-{3-[3-(3-Carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-propil}-6-O-metil-eritromicina A,
- 4"-O-{2-[(2-{[3-Carboxi-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-6-il]tio}etil)amino]etil}-6-O-metil-eritromicina A,
- 4"-O-{2-[(2-{[3-Carboxi-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-7-quinolinil]oxi}etil)amino]etil}-6-O-metil-eritromicina A,
- 10 4"-O-{3-[2-[(6-Carboxi-8-(dimetilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]tio}etilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A,
- 4"-O-{3-[3-[6-Carboxi-8-(dimetilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il])propilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A,
- 15 4"-O-[3-[3-(3-Carboxi-1-dimetilamino-1,4-dihidro-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]eritromicina A-(9*E*)-O-metoximetiloxima,
- 4"-O-{2-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]etil}-6-O-metileritromicina A,
- 4"-O-{3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-7-quinoliniloxi)propilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A,
- 20 4"-O-{2-[(2-{[3-Carboxi-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-7-quinolinil]oxi}etil)metilamino]etil}-6-O-metil-eritromicina A,
- 4"-O-{2-[(3-[3-Carboxi-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)metilamino]etil}-6-O-metil-eritromicina A,
- 25 Sal *D*-tartrato de 4"-O-{2-[(3-[3-carboxi-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-6-

172

- quinolinil]propil)metilamino]etil}-6-O-metil-eritromicina A,
 Sal fosfato de 4"-O-{2-[(3-[3-carboxi-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)metilamino]etil}-6-O-metil-eritromicina A,
 Sal fumarato de 4"-O-{2-[(3-[3-carboxi-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)metilamino]etil}-6-O-metil-eritromicina A,
 5 4"-O-{2-[(3-[3-Carboxi-1-(morfolin-4-il)-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)amino]etil}-6-O-metil-eritromicina A,
 4"-O-{2-[(3-[3-Carboxi-1-(metilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)amino]etil}-6-O-metil-eritromicina A,
 10 4"-O-{2-[(3-[3-Carboxi-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)metilamino]etil}-eritromicina A-(9E)-(cianometil)oxima,
 4"-O-{3-[(3-[3-Carboxi-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)metilamino]propil}-6-O-metil-eritromicina A,
 4"-O-{2-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-metiloxima-eritromicina A,
 15 4"-O-{2-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-metoximetiloxima-eritromicina A,
 4"-O-{2-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-6-O-metil-eritromicina A,
 20 4"-O-{2-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-9-dihidro-eritromicin-9,11-etiliden acetal
 4"-O-{2-[2-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-sulfanil)-etoxi]-etilcarbamoil}-(9E)-oxima-eritromicina A,
 Sal trifluoroacetato de 4"-O-{2-[2-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-sulfanil)-etoxi]-etilcarbamoil}-(9E)-oxima-eritromicina A,
 25

- 4"-O-{2-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9E)-oxima-eritromicina A,
- 4"-O-{2-[2-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilsulfanil)-etoxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-metiloxima-eritromicina A,
- 5 4"-O-{2-[2-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilsulfanil)-etoxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-metoximetiloxima-eritromicina A,
- Sal trifluoroacetato 4"-O-{2-[2-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilsulfanil)-etoxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-metoximetiloxima-eritromicina A,
- 10 4"-O-{2-[2-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-sulfanil)-etoxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-(2-dietilaminoetil)-oxima-eritromicina A,
- 4"-O-{2-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-(cianometil)oxima-eritromicina A,
- 4"-O-{2-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-(metoxicarbonilmetil)oxima-eritromicina A,
- 15 4"-O-{2-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-9-O-(2-dietilaminoetil)-oxima-eritromicina A,
- 4"-O-{3-[[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propil]-metilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A,
- 20 4"-O-{2-[[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propil]-ciclopropilamino]etil}-azitromicina,
- 4"-O-{2-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propil]-oxietil}-azitromicina,
- 4"-O-{3-[3-(3-Carboxi-1-(N,N-dimetilamino)-1,4-dihidro-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-eritromicina A (9E)-2-(dietilamino)etiloxima,
- 25

179

- 4"-O-{3-[2-(3-Carboxi-1-(*N,N*-dimetilamino)-1,4-dihidro-4-oxo-7-quinolinil)oxietilamino]propionil}-eritromicina A (9*E*)-2-(dietilamino)etiloxima,
- 4"-O-{3-[2-[[6-Carboxi-8-(dimetilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]tio]etilamino]propionil}-eritromicina A (9*E*)-2-(dietilamino)etiloxima,
- 5 4"-O-{3-[3-[6-Carboxi-8-(dimetilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il])propilamino]propionil}-eritromicina A (9*E*)-2-(dietilamino)etiloxima,
- 4"-O-{3-[3-(3-Carboxi-1-(*N,N*-dimetilamino)-1,4-dihidro-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-eritromicina A (9*E*)-2-(*N*-morfolinil)etiloxima, y
- 4"-O-{2-[[3-(3-Carboxi-1-(*N,N*-dimetilamino)-1,4-dihidro-4-oxo-6-quinolinil)propil]metilamino]etil}-azitromicina;
- 10 o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos particulares de la invención incluyen:

- 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A; y
- 15 4"-O-{3-[2-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-(*N,N*-dimetilamino)-4-oxo-6-quinolinil)sulfaniletilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A;
- o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- Los compuestos de acuerdo con la invención pueden presentar un amplio espectro de actividad antimicrobiana, en particular actividad
- 20 antibacteriana, contra una amplia serie de microorganismos patógenos clínicos. Usando un ensayo de dilución en serie en caldo de microtitulación convencional, se ha descubierto que los compuestos de la invención presentan niveles útiles de actividad contra una serie de microorganismos patógenos, por ejemplo, bacterias gram-positivas. Los compuestos de la invención pueden ser
- 25 activos contra cepas que incluyen *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*

175

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

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

Además, se cree que uno o más de los compuestos de fórmula (I) tienen mejor biodisponibilidad y/o pKa que los compuestos derivados de pleuromutilina típicos. De esta manera, estos uno o más compuestos pueden ser particularmente adecuados para la administración oral. Además, los compuestos de la presente invención pueden tener mejores propiedades físicas tales como cristalinidad que otros derivados de pleuromutilina conocidos.

Los compuestos de la invención también pueden ser más eficaces, mostrar mayor selectividad, tener menos efectos secundarios, tener una mayor duración de la acción, ser más biodisponibles por la vía preferida, tener propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas más adecuadas, o tener otras propiedades más deseables que compuestos similares conocidos.

De esta manera, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente

aceptable o derivado del mismo para uso en terapia.

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

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

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

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

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo en

177

178

presentarse para uso de una manera convencional con la ayuda de uno o más excipientes, diluyentes y/o vehículos adecuados. Los excipientes, diluyentes y vehículos aceptables para uso terapéutico son bien conocidos en la técnica farmacéutica y se describen, por ejemplo, en Remington's
5 Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985). La elección del excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéutico puede realizarse con respecto a la vía de administración deseada y la práctica farmacéutica convencional. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender como – o además del – excipiente, diluyente y/o vehículo, cualquier aglutinante,
10 lubricante, agente de suspensión, agente de recubrimiento o agente solubilizante.

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

Para algunas realizaciones, los agentes de la presente invención también pueden usarse en combinación con una ciclodextrina. Se sabe que las ciclodextrinas forman complejos de inclusión y otros complejos que no son de
20 inclusión con moléculas de fármaco. La formación de un complejo de fármaco-ciclodextrina puede modificar las propiedades de solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad y/o estabilidad de una molécula de fármaco. Los complejos de fármaco-ciclodextrina generalmente son útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Como alternativa a la
25 complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un

asociación con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El excipiente, diluyente y/o vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para su receptor.

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo en asociación con un excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en terapia, y en particular, en el tratamiento de seres
- 10 humanos o animales que padecen una afección susceptible de mejora por un compuesto antimicrobiano.

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

- Además, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, comprendiendo dicho procedimiento mezclar un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo, junto con un excipiente, diluyente y/o vehículo
- 20 farmacéuticamente aceptable.

- Los compuestos de la invención pueden formularse para administración de cualquier forma conveniente para uso en medicina humana o veterinaria y, por lo tanto, la invención incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención adaptado para
- 25 uso en medicina humana o veterinaria. Estas composiciones pueden

179

aditivo auxiliar, por ejemplo, como un vehículo, diluyente o solubilizante. La mayoría de las veces se usan alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas y se describen ejemplos adecuados en los documentos WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

- 5 Los compuestos de la invención pueden triturarse usando procedimientos de trituración conocidos tales como trituración en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Pueden prepararse preparaciones finamente divididas (nanopartículas) de los compuestos de la
- 10 invención por procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, véase la Solicitud de Patente Internacional N° WO 02/00196 (SmithKline Beecham).

- Las vías de administración (liberación) incluyen, pero sin limitación, una o más de las siguientes: oral (por ejemplo, como un comprimido, cápsula o como una solución ingerible), tópica, mucosa (por ejemplo, como una
- 15 pulverización nasal o aerosol para inhalación), nasal, parenteral (por ejemplo, por una forma inyectable), gastrointestinal, intramedular, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, intrauterina, intraocular, intradérmica, intracraneal, intratraqueal, intravaginal, intracerebroventricular, intracerebral, subcutánea, oftálmica (incluyendo intravítrea o intracameral), transdérmica, rectal, bucal,
- 20 epidural y sublingual.

- Puede haber diferentes requisitos de composición/formulación dependiendo de los diferentes sistemas de liberación. A modo de ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención puede formularse para liberarse usando una minibomba o por vía mucosa, por ejemplo, como una
- 25 pulverización nasal o aerosol para inhalación o como una solución ingerible, o

por vía parenteral, en la que la composición se formula por una forma inyectable para liberación, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Como alternativa, la formulación puede diseñarse para liberarse por las dos vías.

- 5 Cuando el agente se va a liberar en la mucosa a través de la mucosa gastrointestinal, debe poder permanecer estable durante el tránsito a través del tracto gastrointestinal; por ejemplo, debe ser resistente a la degradación proteolítica, estable a pH ácido y resistente a los efectos detergentes de la bilis.
- 10 Cuando sea apropiado, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por inhalación, en forma de un supositorio o supositorio vaginal, tópicamente en forma de una loción, solución, crema, pomada o polvo fino, por medio del uso de un parche cutáneo, por vía oral en forma de comprimidos que contienen excipientes tales como almidón o lactosa, o en
- 15 cápsulas u óvulos solos o en mezcla con excipientes, o en forma de elixires, soluciones o suspensiones que contienen agentes aromatizantes o colorantes, o pueden inyectarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, por vía intramuscular o por vía subcutánea. Para administración parenteral, las composiciones pueden usarse mejor en forma de una solución
- 20 acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o monosacáridos para hacer que la solución sea isotónica con la sangre. Para administración bucal o sublingual, las composiciones pueden administrarse en forma de comprimidos o grageas que pueden formularse de una manera convencional.
- 25 Debe entenderse que no todos los compuestos necesitan administrarse

por la misma vía. De manera similar, si la composición comprende más de un componente activo, esos componentes pueden administrarse por diferentes vías.

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

Si el compuesto de la presente invención se administra por vía parenteral, los ejemplos de tal administración incluyen una o más de las siguientes: la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular o subcutánea del agente, y/o usando técnicas de infusión.

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

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse para uso en medicina humana o veterinaria por inyección (por ejemplo, por

182

inyección intravenosa en embolada o infusión o por vía intramuscular, subcutánea o intratecal) y pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, en ampollas, o en otros recipientes de dosis unitarias, o en recipientes de múltiples dosis, si es necesario con un conservante añadido.

- 5 Las composiciones para inyección pueden estar en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones, en vehículos acuosos u oleosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes, solubilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo estéril para reconstituirse con un vehículo adecuado,
- 10 por ejemplo, agua estéril sin pirógenos, antes del uso.

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

15 sostenida, por pulsos o controlada.

Los compuestos de la invención también pueden presentarse para uso humano o veterinario en una forma adecuada para administración oral o bucal, por ejemplo en forma de soluciones, geles, jarabes, colutorios o suspensiones, o un polvo seco para reconstituirse con agua u otro vehículo adecuado antes

20 del uso, opcionalmente con agentes aromatizantes y colorantes. También pueden usarse composiciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas, grageas, pastillas, píldoras, bolos, polvo, pastas, gránulos, balas o preparaciones de premezcla. Las composiciones sólidas y líquidas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la

25 técnica. Estas composiciones también pueden contener uno o más vehículos y

183

excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden estar en forma sólida o líquida.

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

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

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas de cápsulas de gelatina rellenas. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de la leche o
15 polietilenglicoles de alto peso molecular. Para las suspensiones acuosas y/o elixires, el agente puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o tintes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos.

20 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía oral en medicina veterinaria en forma de un brebaje 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 pueden formularse, por
25 ejemplo, como supositorios que contienen, por ejemplo, bases de supositorio

convencionales para uso en medicina humana o veterinaria o como supositorios vaginales que contienen, por ejemplo, bases de supositorios vaginales convencionales.

185

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

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

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

20 Los compuestos también pueden administrarse por vía dérmica o transdérmica, por ejemplo, por medio del uso de un parche cutáneo.

Para uso oftálmico, los compuestos pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica con el pH ajustado o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril
25 isotónica con el pH ajustado, opcionalmente en combinación con un

conservante tal como un cloruro de bencilalconio. Como alternativa, pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

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

Pueden formularse cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador para contener una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

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

Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con otros agentes terapéuticos. De esta manera, la invención proporciona, en

186

otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo junto con un agente terapéutico adicional.

187

Cuando un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra el mismo estado de enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de la utilizada cuando el compuesto se usa solo. Los especialistas en la técnica apreciarán fácilmente las dosis apropiadas. Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención necesaria para uso en un tratamiento variará con la naturaleza de la afección a tratar y la edad y estado del paciente, y finalmente estará a la discreción del médico o veterinario a cargo del caso. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden usarse para administración tópica con otros ingredientes activos tales como corticosteroides o antifúngicos cuando sea apropiado.

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

Cuando la administración es secuencial, puede administrarse primero el compuesto de la invención o el segundo agente terapéutico. Cuando la

administración es simultánea, la combinación puede administrarse en la misma o en diferentes composiciones farmacéuticas.

Cuando se combina en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y los demás
5 componentes de la formulación. Cuando se formulan por separado, pueden proporcionarse en cualquier formulación conveniente, idóneamente de una manera conocida en la técnica para estos compuestos.

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

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

20 Para administración oral y parenteral a seres humanos, el nivel de dosificación diario del agente puede estar en una sola dosis o en dosis divididas.

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

administrarse en 1 a 4 dosis diarias, por ejemplo, dependiendo de la vía de administración y el estado del paciente. Cuando la composición comprende unidades de dosificación, cada unidad preferiblemente contendrá de 200 mg a 1 g de ingrediente activo. La duración del tratamiento se dictará por la proporción de respuesta en lugar de por números arbitrarios de días.

Los compuestos de fórmula general (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y derivados pueden prepararse por los procedimientos generales indicados más adelante, constituyendo dichos procedimientos un aspecto adicional de la invención. En la siguiente descripción, los grupos R^1 a R^{41} , U, V, W, X, Y, Z, d, e, f, g, h, i, j, k, m, n, p, q, r y s tienen el significado definido para los compuestos de fórmula (I) a menos que se indique otra cosa.

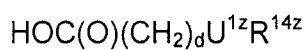
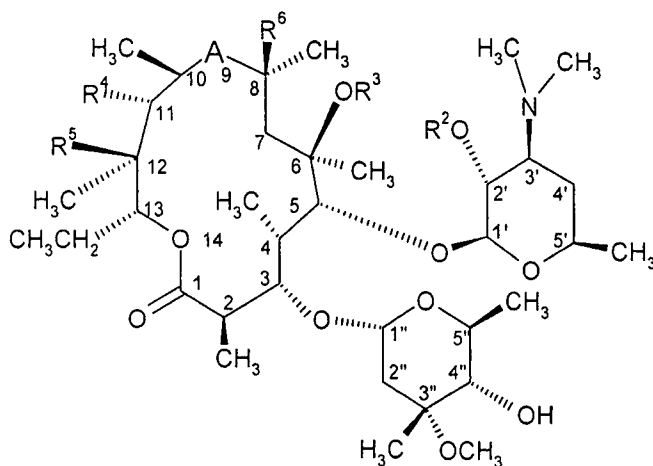
Los grupos $U^{1z}R^{14z}$, $U^{2z}R^{14z}$, Z^zR^{14z} y R^{14z} son U^1R^{14} , U^2R^{14} , ZR^{14} y R^{14} que se han definido para la fórmula (I) o grupos convertibles en U^1R^{14} , U^2R^{14} , ZR^{14} y R^{14} . La conversión de un grupo $U^{1z}R^{14z}$, $U^{2z}R^{14z}$, Z^zR^{14z} o R^{14z} en un grupo U^1R^{14} , U^2R^{14} , ZR^{14} o R^{14} típicamente surge si se necesita un grupo protector durante las reacciones que se describen a continuación. Se da un análisis completo sobre los modos mediante los que pueden protegerse tales grupos y procedimientos para escindir los derivados protegidos resultantes por ejemplo por T. W. Greene y P. G. M Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis 2^a ed., John Wiley & Son, Inc 1991 y por P. J. Kocienski en Protecting Groups, Georg Thieme Verlag 1994 que se incorporan en este documento como referencia. Los ejemplos de grupos protectores de amino adecuados incluyen grupos protectores de tipo acilo (por ejemplo, formilo, trifluoroacetilo y acetilo), grupos protectores de tipo uretano aromático (por ejemplo, benciloxycarbonilo (Cbz) y Cbz sustituido, y 9-fluorenilmetoxycarbonilo

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

Los compuestos de fórmula general (I) y derivados de los mismos pueden purificarse mediante procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos pueden purificarse por HPLC usando una solución acuosa de un ácido tal como ácido fórmico o ácido trifluoroacético con un co-disolvente orgánico tal como acetonitrilo o metanol.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) en la que R^{13} es $-OC(O)(CH_2)_dU^1R^{14}$ y d es un número entero de 2 a 5 pueden prepararse por reacción de un compuesto hidroxilo 4'' de fórmula (II) en la que R^2 puede ser un grupo protector de hidroxilo con un derivado activado y protegido adecuado del ácido carboxílico (III), seguido cuando sea necesario de posterior retirada del grupo protector de hidroxilo R^2 y conversión del grupo $U^{1z}R^{14z}$ en U^1R^{14} .

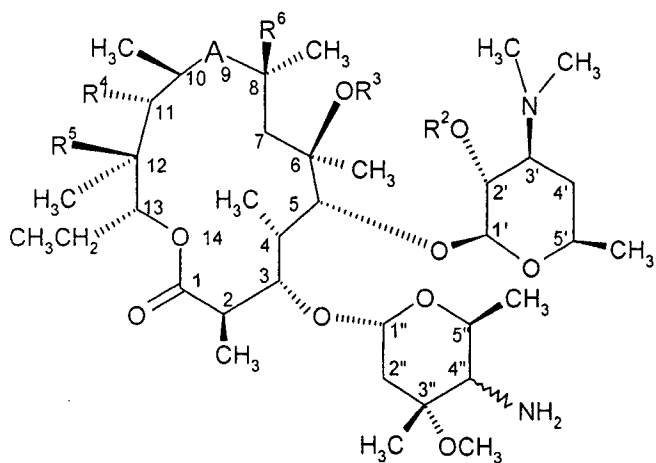
191



(II)

(III)

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^{13} es $-\text{NHC(O)(CH}_2\text{)}_d\text{U}^{1z}\text{R}^{14}$ y d es un número entero de 2 a 5 pueden prepararse por reacción de un compuesto amina 4'' de fórmula (IIA) con un compuesto ácido carboxílico de fórmula (IIIA), o un derivado activado y protegido adecuado del mismo, seguido cuando sea necesario de posterior conversión del grupo $\text{U}^{1z}\text{R}^{14z}$ en $\text{U}^{1z}\text{R}^{14}$.



(IIA)

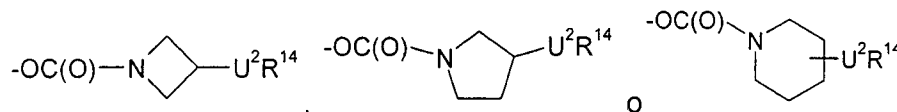
(IIIA)

10

Los derivados activados adecuados del grupo carboxilo en los

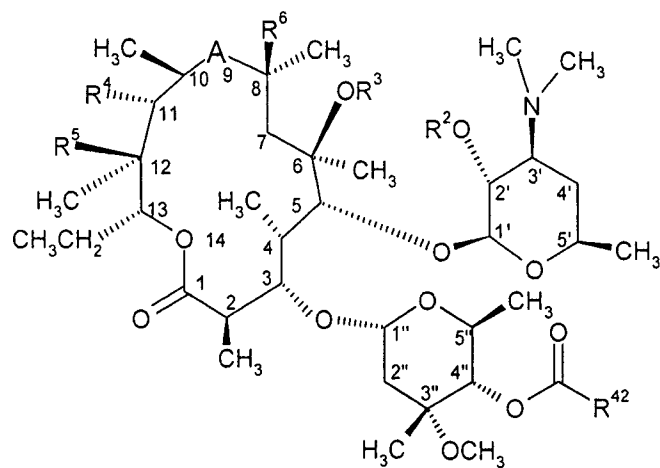
compuestos de fórmula (III) o (IIIA) incluyen el haluro de acilo, anhídrido mixto o éster activado correspondiente tal como un tioéster. La reacción se realiza preferiblemente en un disolvente aprótico adecuado tal como un halohidrocarburo (por ejemplo, diclorometano) o *N,N*-dimetilformamida 5 opcionalmente en presencia de una base orgánica terciaria tal como dimetilaminopiridina o trietilamina o en presencia de una base inorgánica (por ejemplo hidróxido sódico) y a una temperatura en el intervalo de 0° a 120°C. Los compuestos de fórmula (II) o (IIA) y (III) o (IIIA) también pueden hacerse reaccionar en presencia de una carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida 10 (DCC).

En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) en la que R^{13} es $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$,

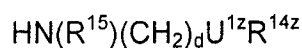


pueden prepararse por reacción de un compuesto activado adecuado de 15 fórmula (IIB) en la que R^2 es opcionalmente un grupo protector de hidroxilo y R^{42} es un grupo de activación tal como imidazolilo o halógeno, con un derivado protegido adecuado de una amina (IV), (IVA), (IVB) o (IVC), seguido cuando sea necesario de la posterior retirada del grupo protector de hidroxilo R^2 y conversión del grupo $\text{U}^{1z}\text{R}^{14z}$ o $\text{U}^{2z}\text{R}^{14z}$ en U^1R^{14} o U^2R^{14} .

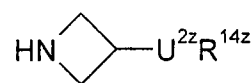
192



(IIB)

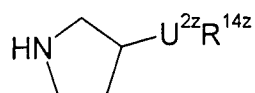


(IV)

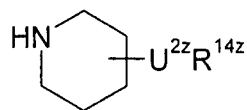


(IVA)

5



(IVB)



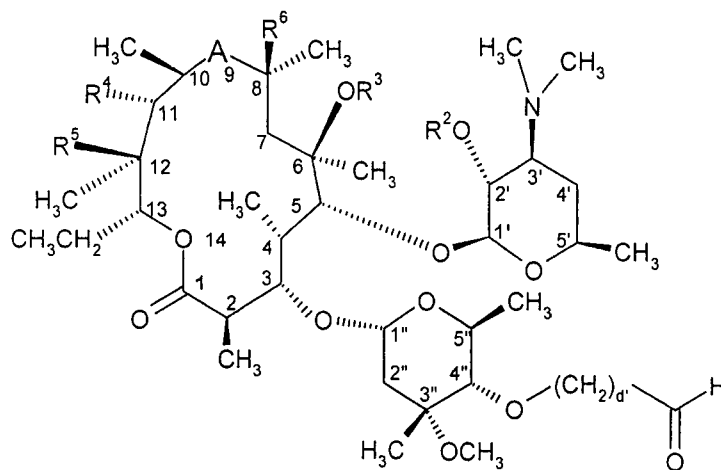
(IVC)

10 La reacción se realiza preferiblemente en un disolvente aprótico adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida en presencia de una base orgánica tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

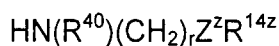
En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) en la que R^{13} es $-\text{O}(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$, U^1 es $-\text{Y}(\text{CH}_2)_r\text{Z}-$ o $-\text{Y}(\text{CH}_2)_r-$, e Y es $-\text{N}(\text{R}^{40})-$ pueden
15 prepararse por reacción de un compuesto aldehído 4" de fórmula (IIC) en la

que A, R⁴ y R⁵ pueden protegerse adecuadamente y d' es un número entero de 1 a 4, con un derivado protegido adecuado de la amina (V) o (VA), seguido cuando sea necesario de la posterior retirada del grupo protector de hidroxilo R² y conversión del grupo Z^rR^{14z} o R^{14z} en ZR¹⁴ o R¹⁴.

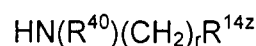
194



(IIC)



(V)

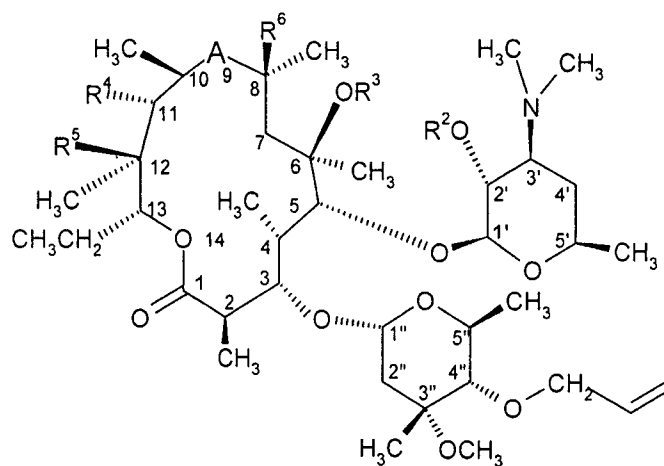


(VA)

10 La reacción de aminación reductora se realiza preferiblemente en un disolvente tal como metanol y DMF en condiciones de neutras a moderadamente ácidas. Un agente reductor adecuado es, por ejemplo, cianoborohidruro sódico, y los reactivos adecuados para ajustar la acidez son ácido acético y acetato sódico.

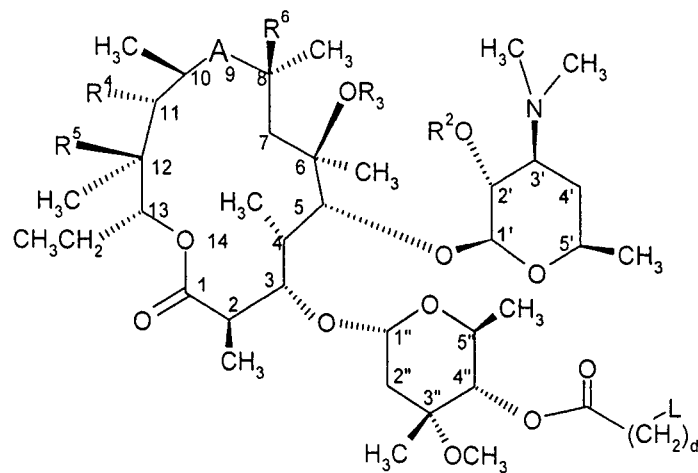
15 Los compuestos de fórmula (IIC) en la que d' es 1 pueden prepararse a partir de compuestos protegidos adecuadamente de fórmula (VI) por escisión oxidativa por ejemplo usando tetróxido de osmio y peryodato sódico. Cuando d' es 2, la hidrobioración de compuestos protegidos adecuadamente de fórmula

(VI) con 9-BBN, u otros boranos adecuados, seguido del tratamiento con peróxido y después oxidación produce compuestos de fórmula (IIC), d' es 2. Para d' = 3 ó 4, la cadena de los compuestos de fórmula (VI) puede prolongarse usando metátesis cruzada con olefina (H. E. Blackwell y col. J. Am. Chem. Soc., **2000**, 122, 58-71) con una olefina funcionalizada adecuadamente, por ejemplo but-2-en-1,4-diol, seguido de reducción del doble enlace y oxidación del alcohol extremo. Los compuestos de fórmula (VI) pueden formarse por alilación catalizada con paladio de compuestos hidroxí 4'' protegidos adecuadamente, por ejemplo cuando A es -C(O)-, por 2',11-bis-sililación y conversión de la 9-cetona en un cetal bicíclico por interacción con el 12-OH y un alcohol, por ejemplo metanol.



(VI)

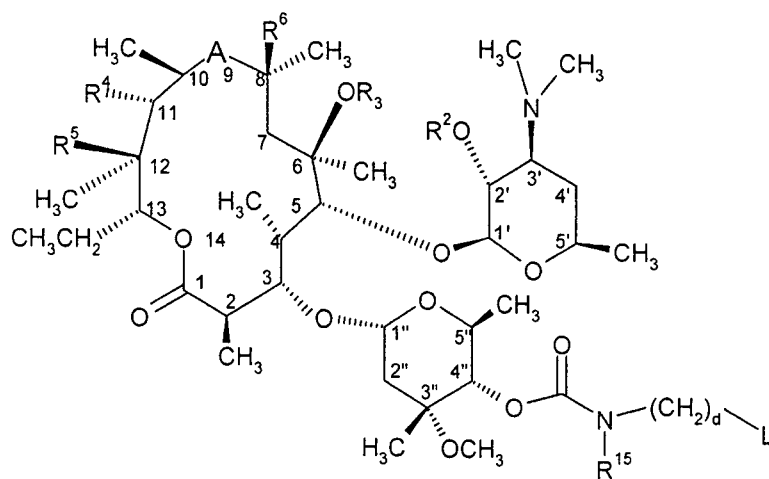
En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) en la que R¹³ es -OC(O)(CH₂)_dU¹R¹⁴, d es un número entero de 2 a 5, U¹ es -Y(CH₂)_rZ-, e Y es -N(R⁴⁰)-, -O- o -S-, pueden prepararse por reacción de compuestos de fórmula (VII)



(VII)

en la que d es un número entero de 2 a 5 y L es un grupo saliente adecuado, con $HU^{1z}R^{14z}$ (VIII) en el que Y es $-N(R^{40})-$, $-O-$ o $-S-$.

- 5 De igual forma, los compuestos de fórmula (I) en la que R^{13} es $-OC(O)N(R^{15})(CH_2)_dU^1R^{14}$, U^1 es $-Y(CH_2)_rZ-$ o $-Y(CH_2)_r-$, e Y es $-N(R^{40})-$ o $-S-$, pueden prepararse por reacción de compuestos de fórmula (VIIA)

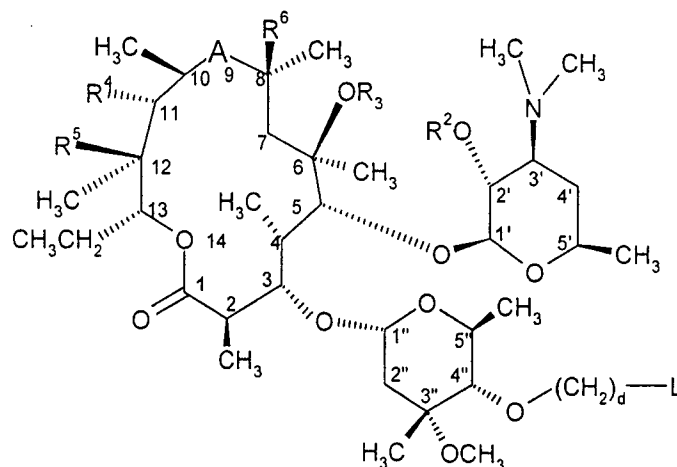


(VIIA)

- 10 en la que d es un número entero de 2 a 5 y L es un grupo saliente adecuado, con $HU^{1z}R^{14z}$ (VIII) en el que Y es $-N(R^{40})-$ o $-S-$.

190

De igual forma, los compuestos de fórmula (I) en la que R^{13} es -
 $O(CH_2)_dU^1R^{14}$, U es $-Y(CH_2)_rZ-$ o $-Y(CH_2)_r-$, e Y es $-N(R^{40})-$ o $-S-$, pueden
 prepararse por reacción de compuestos de fórmula (VIIB)

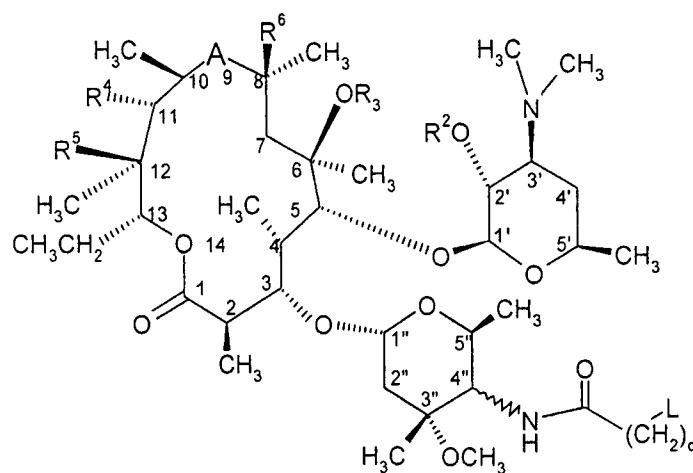


5

(VIIB)

en la que d es un número entero de 2 a 5 y L es un grupo saliente adecuado,
 con $HU^{1z}R^{14z}$ (VIII) en el que Y es $-N(R^{40})-$ o $-S-$.

Además, los compuestos de fórmula (I) en la que R^{13} es -
 $NHC(O)(CH_2)_dU^1R^{14}$, d es un número entero de 2 a 5, U^1 es $-Y(CH_2)_rZ-$ o -
 10 $Y(CH_2)_r-$, e Y es $-N(R^{40})-$ o $-S-$, pueden prepararse por reacción de compuestos
 de fórmula (VIIC)



(VIIC)

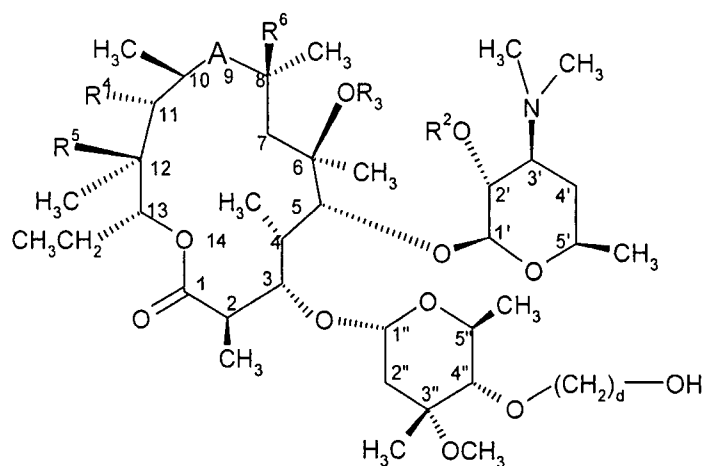
en la que d es un número entero de 2 a 5 y L es un grupo saliente adecuado, con $HU^{1z}R^{14z}$ (VIII) en el que Y es $-N(R^{40})-$ o $-S-$.

- 5 La reacción entre (VII), (VIIA), (VIIB) o (VIIC) y (VIII) se realiza preferiblemente en un disolvente tal como un halohidrocarburo (por ejemplo, diclorometano), un éter (por ejemplo, tetrahidrofurano o dimetoxietano), acetonitrilo o acetato de etilo y similares, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida o 1-metil-pirrolidinona y en presencia de una base, seguido, si se desea, de la
- 10 retirada del grupo protector de hidroxilo R^2 y conversión del grupo $U^{1z}R^{14z}$ en U^1R^{14} . Los ejemplos de las bases que pueden usarse incluyen bases orgánicas tales como diisopropiletilamina, trietilamina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, y bases inorgánicas tales como hidróxido potásico, hidróxido de cesio, hidróxido de tetraalquilamonio, hidruro sódico e hidruro potásico. Los grupos
- 15 salientes adecuados para esta reacción incluyen haluro (por ejemplo, cloruro, bromuro o yoduro) o un grupo sulfonilo (por ejemplo, tosilo o metanosulfonilo).

Los compuestos de fórmula (VII) y (VIIC) pueden prepararse por

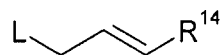
reacción de un compuesto de fórmula (II) o (IIA), en la que R^2 es un grupo protector de hidroxilo, con un derivado activado adecuado del ácido carboxílico $\text{HO}(\text{O})(\text{CH}_2)_d\text{L}$ (IX), donde L es un grupo saliente adecuado como se ha definido anteriormente. Los derivados activados adecuados del grupo carboxilo son aquellos que se han definido anteriormente para los ácidos carboxílicos (III) o (IIIA). La reacción se realiza usando las condiciones descritas anteriormente para la reacción de un compuesto de fórmula (II) o (IIA) con ácido carboxílico (III) o (IIIA).

En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) en la que R^{13} es $-\text{O}(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$, U^1 es $-\text{O}(\text{CH}_2)_r\text{Z}-$ o $-\text{O}(\text{CH}_2)_r-$, pueden prepararse por reacción de compuestos de fórmula (X)



(X)

en la que d es un número entero de 2 a 5 con un compuesto adecuado de fórmula $\text{HU}^{12}\text{R}^{14z}$ (VIII), por ejemplo un compuesto de fórmula (XI)



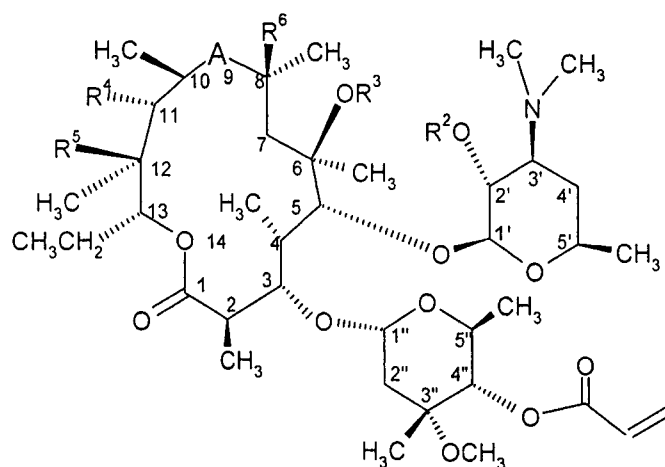
(XI)

en la que L es un grupo saliente adecuado, en presencia de un catalizador tal

200

como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de fórmula (I) en la que R^{13} es $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$, d es 2, U^1 es como se ha definido anteriormente e Y es $-\text{N}(\text{R}^{40})-$ o $-\text{S}-$, pueden prepararse por reacción de Michael
5 de un compuesto de fórmula (XII), en la que R^2 es opcionalmente un grupo protector de hidroxilo



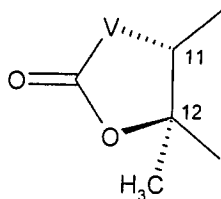
(XII)

con un compuesto de fórmula $\text{HU}^{1z}\text{R}^{14z}$ (VIII). La reacción se realiza
10 adecuadamente en un disolvente tal como dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, 1-metil-pirrolidinona, un halohidrocarburo (por ejemplo, diclorometano), un éter (por ejemplo, tetrahidrofurano o dimetoxietano), acetonitrilo o alcohol (por ejemplo metanol o isopropanol) y similares, y en presencia de una base, seguido, si se desea, de la retirada del grupo protector
15 de hidroxilo R^2 y conversión del grupo $\text{U}^{1z}\text{R}^{14z}$ en U^1R^{14} . De igual forma, los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 es $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$, d es 2, U^1 es como se ha definido anteriormente e Y es $-\text{O}-$ también pueden prepararse por reacción de Michael en un disolvente tal como dimetilsulfóxido, *N,N*-

dimetilformamida, 1-metil-pirrolidinona, un halohidrocarburo (por ejemplo, diclorometano), un éter (por ejemplo, tetrahidrofurano o dimetoxietano) o acetonitrilo, y en presencia de una base.

- Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en otros compuestos de fórmula (I). De esta manera, los compuestos de fórmula (I) en la que Y es -S(O)_s- y s es 1 ó 2 pueden prepararse por oxidación del compuesto correspondiente de fórmula (I) en la que s es 0. La oxidación se realiza preferiblemente usando un perácido, por ejemplo ácido peroxibenzoico, seguido de tratamiento con una fosfina, tal como trifenilfosfina. La reacción se realiza adecuadamente en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno. Los compuestos de fórmula (I) en la que Y es -N(R⁴⁰)- y R⁴⁰ es alquilo C₁₋₄ pueden prepararse a partir de compuestos en los que R⁴⁰ es hidrógeno por alquilación reductora. Los compuestos de fórmula (I) en la que Y es -N(R⁴⁰)- y R⁴⁰ es acetilo o benzoílo pueden prepararse a partir de compuestos en los que R⁴⁰ es hidrógeno por acilación.

Los compuestos de fórmula (II), (IIA) y (IIB), en las que A es -C(O)-, -N(R⁷)-CH₂- o -CH(NR⁸R⁹)-, R⁴ o R⁵ son hidroxilo o R⁴ y R⁵ tomados junto con los átomos que intervienen forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:



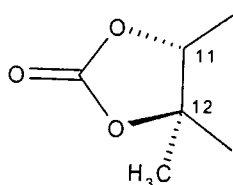
20

en la que V es un radical bivalente seleccionado entre -O- y -N(R¹⁷)-, y R³ es alquilo C₁₋₄, o alqueno C₃₋₆ opcionalmente sustituido con heteroarilo bicíclico

202

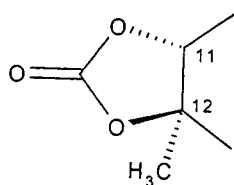
condensado de 9 ó 10 miembros son compuestos conocidos o pueden prepararse mediante procedimientos análogos a los conocidos en la técnica. De esta manera, pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos EP 0 307 177, EP 0 248 279, WO 00/78773 y WO 5 97/42204,

Los compuestos de fórmula (II), (IIA), (IIB) y (IIC) en las que A es -N(CH₃)-CH₂-, R⁴ o R⁵ son hidroxí o R⁴ y R⁵ tomados junto con los átomos que intervienen forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:



10 y R⁶ es hidrógeno son compuestos conocidos o pueden prepararse mediante procedimientos análogos a los conocidos en la técnica. De esta manera, pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos EP 0 508 699, J. Chem. Res. Synop. (1988, páginas 152-153) y US 6 262 030.

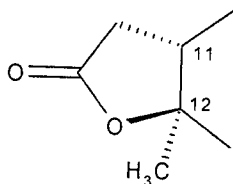
15 Los compuestos de fórmula (II), (IIA) y (IIB), en las que A es -C(=NR¹⁰)-, R⁴ o R⁵ son hidroxí o R⁴ y R⁵ tomados junto con los átomos que intervienen forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:



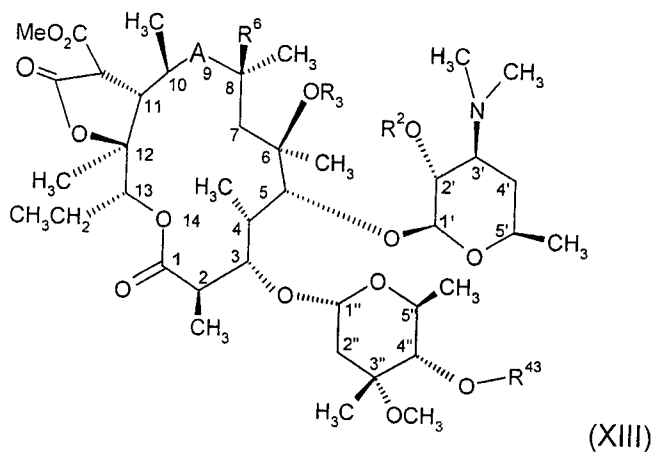
y R⁶ es hidrógeno, son compuestos conocidos o pueden prepararse mediante 20 procedimientos análogos a los conocidos en la técnica. De esta manera,

pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento EP 0 284 203. 203

Los compuestos de fórmula (II), (IIA), (IIB) y (IIC) en las que A es -C(O)-, R⁴ y R⁵ tomados junto con los átomos que intervienen forman un grupo cíclico
5 que tiene la siguiente estructura:



R⁶ es hidrógeno y R³ es alquilo C₁₋₄ pueden prepararse por descarboxilación de un compuesto de fórmula (XIII), en la que R⁴³ es un grupo protector de hidroxilo seguido, si se desea, de la retirada del grupo protector R² o R⁴³.

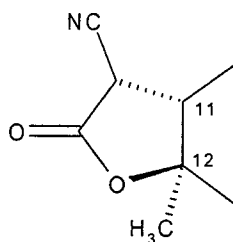


10

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

Los compuestos de fórmula (II), (IIA), (IIB) y (IIC) en las que A es -C(O)-, R⁴ y R⁵ tomados junto con los átomos que intervienen forman un grupo cíclico
15 que tiene la siguiente estructura:

20A



y R^3 es alquilo C_{1-4} pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos WO 02/50091 y WO 02/50092.

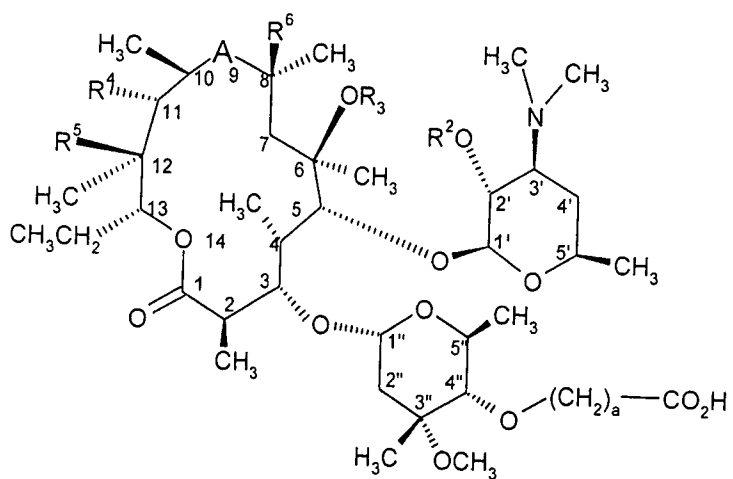
Los compuestos de fórmula (III) y (IIIA) en las que U^1 es $-Y(CH_2)_rN(R^{40})-$ o $-Y(CH_2)_r-$, donde Y es $-N(R^{40})-$, $-O-$ o $-S-$, pueden prepararse por reacción de $HU^{1z}R^{14z}$ (VIII), donde U^{1z} tiene el significado definido anteriormente con $R^{44}OC(O)(CH_2)_dL$ (XIV) donde R^{44} es un grupo protector de carboxilo y L es un grupo saliente adecuado, seguido de la retirada de R^{44} . Los grupos protectores de carboxilo R^{44} adecuados incluyen *t*-butilo, alilo o bencilo.

Los compuestos de fórmula (III) y (IIIA) también pueden prepararse por reacción de $HU^{1z}R^{14z}$ (VIII) con acrilonitrilo seguido de hidrólisis del nitrilo en el ácido, o por reacción de $HU^{1z}R^{14z}$ (VIII) con acrilato de *t*-butilo seguido de la retirada del grupo *t*-butilo.

Los compuestos de fórmula (VIII) en la que U^1 es $-Y(CH_2)_rZ-$ donde Z es $-N(R^{40})-$, $-O-$ o $-S-$, pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula $R^{14z}L$ (XV), en la que L es un grupo saliente adecuado tal como cloro, flúor o bromo, con un compuesto de fórmula $-Y(CH_2)_rZ-$ (XVI) en la que Z es $-N(R^{40})-$, $-O-$ o $-S-$.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^{13} es $-O(CH_2)_dU^1R^{14}$, U^1 es $-Y(CH_2)_rZ-$ o $-Y(CH_2)_r-$, e Y es $-C(O)N(R^{40})-$, pueden prepararse por reacción de compuestos de fórmula (XVII)

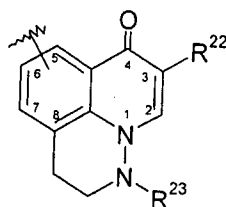
205



(XVII)

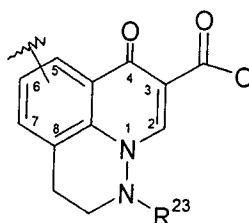
con un compuesto amina adecuado.

Cuando R^{14} es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



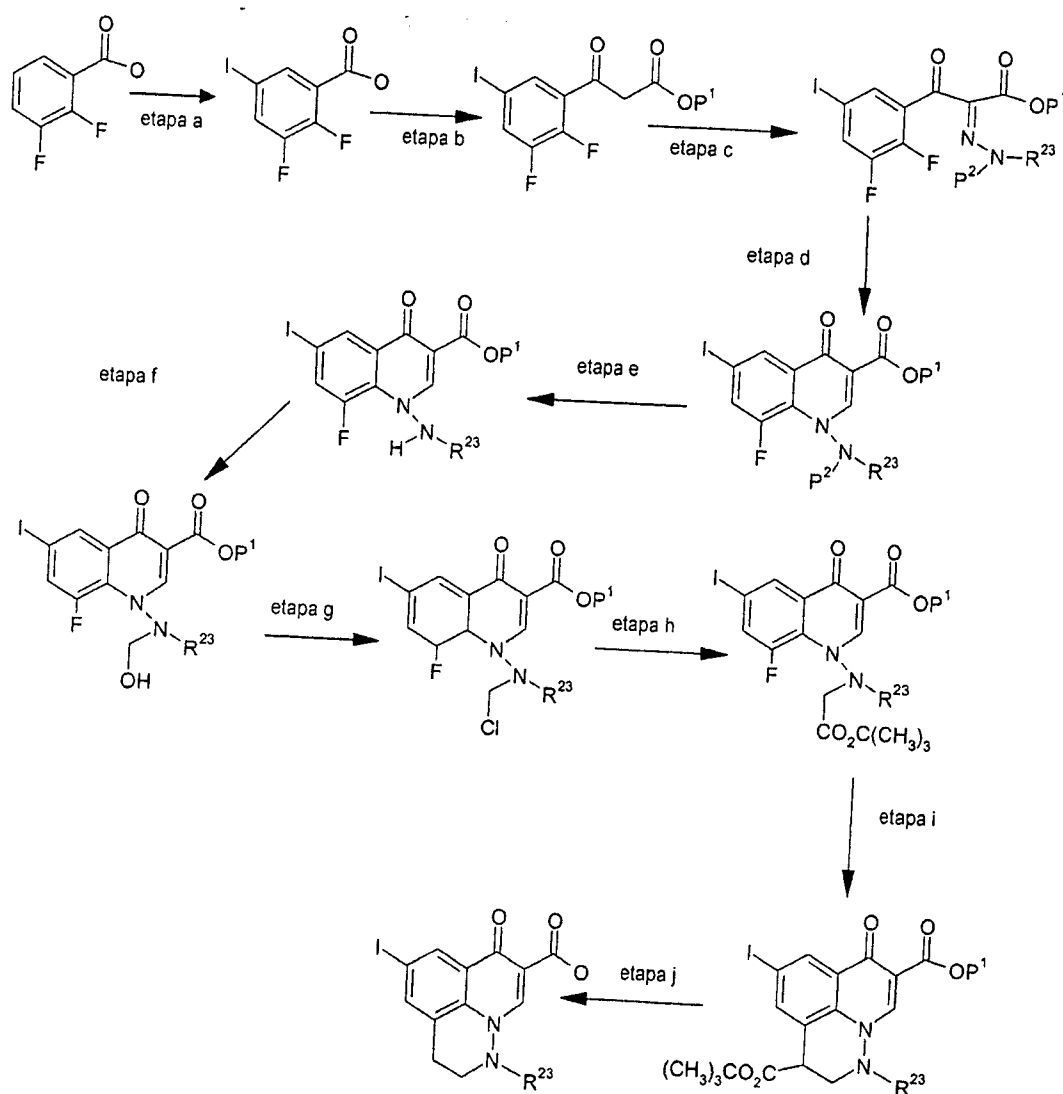
5

por ejemplo



el material de partida pertinente puede prepararse como se expone en el siguiente esquema de reacción:

206



En el esquema anterior:

P¹ representa un grupo protector de ácido carboxílico tal como alquilo o bencilo,

5 P² representa un grupo protector de amino tal como dicarbonato de *terc*-butilo (Boc), y

R²³ representa alquilo C₁₋₄.

La directriz general en la preparación de compuestos ciclados similares

207

a los mostrados en el esquema puede obtenerse de la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos número 2002/0025959, que en lo sucesivo se mencionará como '959.

La etapa a puede realizarse, por ejemplo, con *N*-yodosuccinimida en presencia de ácido trifluorometanosulfónico de 0°C a temperatura ambiente. Este procedimiento es similar al descrito en la preparación 19 del documento '959.

La preparación del β -cetoéster de la etapa b puede realizarse, por ejemplo, por conversión del producto del grupo ácido de la etapa a en el imidazol correspondiente por tratamiento con 1,1'-carbonildiimidazol seguido de tratamiento con el éster de trimetilsililo del hidrogenomalonato de etilo en presencia de DBU. Este procedimiento es similar al descrito en la preparación 20 del documento '959.

La etapa c puede realizarse por tratamiento con una hidrazina Boc-prottegida, por ejemplo, 1-metilhidrazincarboxilato de *terc*-butilo en *terc*-butanol, de temperatura ambiente a 45°C. Véanse las preparaciones 21 y 33 del documento '959.

La ciclación de la etapa d puede realizarse, por ejemplo, en presencia de una base, tal como hidruro sódico en DMF a temperatura ambiente. Este procedimiento es similar a la preparación 34 descrita en el documento '959.

La desprotección de la etapa e puede realizarse usando procedimientos sintéticos comunes (véase Green, T. W. Wutts P. G. M *Protective Groups in Organic Synthesis*, 1999), por ejemplo, por tratamiento con ácido trifluoroacético en DCM (diclorometano) a temperatura ambiente. Este procedimiento es similar a la preparación 35 del documento '959.

La condensación de la Etapa f puede realizarse, por ejemplo, por tratamiento con formaldehído a una temperatura elevada tal como a aproximadamente 85°C. Este procedimiento es similar a la preparación 36 del documento '959.

5 La conversión de la etapa g del grupo hidroxil en un grupo saliente apropiado tal como cloruro puede realizarse, por ejemplo, con cloruro de tionilo en THF a temperatura ambiente. Este procedimiento es similar a la preparación 37a del documento '959.

El desplazamiento de la etapa h puede realizarse por tratamiento con un
10 anión malonato diéster, por ejemplo, anión di-*tert*-butil-malonato en THF a 0-5°C. Este procedimiento es similar a la preparación 37b del documento '959.

La ciclación de la etapa i puede realizarse por calentamiento en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, carbonato de cesio en DMSO a aproximadamente 85°C. Este procedimiento es similar a la preparación 38 del
15 documento '959.

La hidrólisis y la descarboxilación de la etapa j pueden realizarse inicialmente por calentamiento en presencia de un ácido, por ejemplo, ácido acético o ácido trifluoroacético seguido de otra descarboxilación por calentamiento en DMSO a aproximadamente 135-165°C. Este procedimiento
20 es similar a la preparación 39 del documento '959.

El producto de la etapa j puede acoplarse posteriormente a la porción adicional de la molécula mediante procedimientos análogos a los descritos anteriormente.

El resto ácido carboxílico (que en último caso corresponde a R²² en los
25 compuestos de fórmula (I)) del producto de la etapa j anterior puede convertirse

La condensación de la Etapa f puede realizarse, por ejemplo, por tratamiento con formaldehído a una temperatura elevada tal como a aproximadamente 85°C. Este procedimiento es similar a la preparación 36 del documento '959.

- 5 La conversión de la etapa g del grupo hidroxil en un grupo saliente apropiado tal como cloruro puede realizarse, por ejemplo, con cloruro de tionilo en THF a temperatura ambiente. Este procedimiento es similar a la preparación 37a del documento '959.

- 10 El desplazamiento de la etapa h puede realizarse por tratamiento con un anión malonato diéster, por ejemplo, anión di-*tert*-butil-malonato en THF a 0-5°C. Este procedimiento es similar a la preparación 37b del documento '959.

- 15 La ciclación de la etapa i puede realizarse por calentamiento en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, carbonato de cesio en DMSO a aproximadamente 85°C. Este procedimiento es similar a la preparación 38 del documento '959.

- 20 La hidrólisis y la descarboxilación de la etapa j pueden realizarse inicialmente por calentamiento en presencia de un ácido, por ejemplo, ácido acético o ácido trifluoroacético seguido de otra descarboxilación por calentamiento en DMSO a aproximadamente 135-165°C. Este procedimiento es similar a la preparación 39 del documento '959.

El producto de la etapa j puede acoplarse posteriormente a la porción adicional de la molécula mediante procedimientos análogos a los descritos anteriormente.

- 25 El resto ácido carboxílico (que en último caso corresponde a R²² en los compuestos de fórmula (I)) del producto de la etapa j anterior puede convertirse

en $-C(O)NHR^{34}$, $-C(O)CH_2NO_2$, o $-C(O)SO_2R^7$ según se requiera por técnicas rutinarias.

Todas las publicaciones, incluyendo, pero sin limitación, las patentes y solicitudes de patente, citadas en esta memoria descriptiva se incorporan en este documento como referencia como si se indicara específica e individualmente que cada una de las publicaciones individuales se incorporan como referencia en este documento como si se expusieran completamente.

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

En el texto se usan las siguientes abreviaturas: 9-BBN para 9-borabicyclo[3.3.1]nonano, BOC para *t*-butoxicarbonilo, DBU para 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, DCM para diclorometano, DMF para *N,N*-dimetilformamida, DMSO para dimetilsulfóxido, EtOAc para acetato de etilo, EtOH para etanol, MeCN para acetonitrilo, MeOH para metanol, TFA para ácido trifluoroacético, THF para tetrahidrofurano, $MgSO_4$ para sulfato de magnesio anhidro y Na_2SO_4 para sulfato sódico anhidro.

En los siguientes procedimientos, típicamente se proporciona la referencia por número a un Intermedio o Ejemplo. Esto se proporciona simplemente para ayudar al especialista en la técnica a identificar el material de partida usado. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote indicado. Además, la preparación de un compuesto de Ejemplo se presenta típicamente en forma de una serie de etapas de reacción individuales, por ejemplo a), b), c), etc. Esto también se proporciona simplemente para ayudar al especialista a identificar una secuencia de etapas de reacción adecuada para preparar el Ejemplo. Aunque

cada una de las etapas de reacción indicadas se realizará como se ha descrito, las etapas a), b), c), etc. pueden no haberse realizado en una secuencia continua a partir del mismo lote de materiales de partida.

En los siguientes procedimientos, se hace referencia a ciertos
5 compuestos que se fabrican "usando un procedimiento similar". Como se aprecia por los especialistas en la técnica, tales procedimientos análogos pueden implicar variaciones en el procedimiento sintético, por ejemplo en el disolvente o disolventes usados para la extracción, o en el sistema disolvente de elución usado para la purificación cromatográfica.

10 Ejemplos

Puede prepararse 2'-O-acetil-6-O-metil-eritromicina A mediante el procedimiento descrito por W. R. Baker y col. en *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2340 y puede prepararse 2'-O-acetil-azitromicina-11,12-carbonato mediante el procedimiento descrito por S. Djokic y col. en *J. Chem. Res. (S)* **1988**, 152.

15 Puede prepararse eritromicina A (9E)-oxima mediante el procedimiento descrito por R. R. Wilkening en el documento EP 0 508 726 A1.

Puede prepararse eritromicina A (9E) metoxima mediante el procedimiento descrito por J. R. Everett y col. en *J. Chem. Soc. Perkin 2*, 1989, 11, 1719-1728.

20 Puede prepararse 6-O-metil-eritromicina A (9E)-oxima mediante el procedimiento descrito por R. A. Dominguez y col en el documento US 2003023053.

Pueden prepararse 2'-O-acetil-azitromicina y 2'-O-acetil-azitromicina-11,12-carbonato mediante los procedimientos descritos por S. Djokic y col. en
25 *J. Chem. Res. (S)* **1988**, 152.

Puede prepararse 2'-O-acetil-eritromicina A-(9E)-O-acetil-oxima mediante el procedimiento descrito por J Berge y col. en el documento **WO 2004039822**.

5 Puede prepararse 11,12-carbonato de 2'-O-acetil-eritromicina A mediante el procedimiento descrito por L. Freidberg y col. en el documento **US 4686207A**.

Puede prepararse eritromicina A-(9E)-O-metoximetiloxima mediante el procedimiento descrito por Gasc, Jean Claude y col. en *Journal of Antibiotics*, **1991**, 44(3), 313-30.

10 Puede prepararse eritromicina A (9E)-O-(1-metoxi-1-metiletil)-oxima mediante el procedimiento descrito por S. Morimoto y col. en el documento US 4990602.

Puede prepararse eritromicina A (9E)-O-(2-dietilaminoetil)-oxima mediante el procedimiento descrito por S. Gouin d'Ambrieres y col. en el
15 documento US 4349545.

Puede prepararse (9S)-9-O,11-O-etiliden-9-dihidroeritromicina A mediante el procedimiento descrito por E. Hunt y col. en *J. Antibiotics*, **1989**, 42, 293-298.

HPLC en fase inversa se refiere al uso de una columna XTerra MS C18
20 con un gradiente de MeCN que contiene TFA al 0,1% en agua que contiene TFA al 0,1% como eluyente.

HPLC preparativa automática dirigida de masas se refiere al uso de columnas de 5 micrómetros Waters Atlantis dC18 con un gradiente de MeCN que contiene HCO₂H al 0,1% en H₂O que contiene HCO₂H al 0,1% como
25 eluyente.

Cuando los compuestos de Ejemplo se aíslan en forma de sales, éstas se caracterizan típicamente y la estequiometría se determina usando RMN de protones, por ejemplo considerando los valores de cambios químicos, el número integrado de protones y por asignación de uno o más picos pertinentes del ácido y de la base parentales.

Intermedio 1: Clorhidrato del ácido 6-(3-aminopropil)-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico

a) 3-(Dimetilamino)-2-(2-fluoro-5-yodobenzoil)-2-propenoato del etilo

Una suspensión agitada de ácido 2-fluoro-5-yodobenzoico (28,1 g) en DCM (300 ml) a 20°C se trató con cloruro de oxalilo (13,9 ml) y DMF (5 gotas). Después de 3 h, la solución transparente se evaporó y se re-evaporó en tolueno (2 x) a presión reducida. El cloruro de ácido se re-disolvió en tolueno (500 ml) y se trató con trietilamina (22,5 ml) y 3-(dimetilamino)acrilato de etilo (19,95 g). Después de agitar durante 1,5 h a 90°C, la mezcla se filtró y la solución se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 40 al 70% en petróleo ligero a 40-60°C, dando el **compuesto del título** (30,8 g); IQPA m/z 392,1 $[M+H]^+$.

b) 3-(2,2-Dimetilhidrazino)-2-(2-fluoro-5-yodobenzoil)-2-propenoato del etilo

Una suspensión agitada del **Intermedio 1a** (28,2 g) en EtOH (300 ml) se trató con 1,1-dimetilhidrazina (4,76 ml). Después de agitar durante una noche, la solución transparente se evaporó a presión reducida, dando el **compuesto del título** (29,6 g); IQPA m/z 407,0 $[M+H]^+$.

c) 1-(Dimetilamino)-6-yodo-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxilato de etilo

5 d) **Ácido 1-(dimetilamino)-6-yodo-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico**

e) Ácido 6-(3-*t*-butoxicarbonilaminopropin-1-il)-1-(dimetilamino)-4-oxo-
15 1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico

25 f) **Ácido 6-(3-*t*-butoxicarbonilaminopropil)-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-**

dihidro-3-quinolincarboxílico

Una solución del **Intermedio 1e** (17,26 g) e hidróxido sódico (2,7 g) en MeOH (150 ml) y agua (300 ml) se trató con paladio al 10% sobre carbono (1 g) y se hidrogenó a temperatura ambiente y a presión atmosférica durante una
5 noche. La mezcla de reacción se filtró y se acidificó con ácido cítrico y el sólido se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó, dando el **compuesto del título** (16,2 g); IQPA m/z 390,0 $[M+H]^+$.

g) Clorhidrato del ácido 6-(3-aminopropil)-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico

10 Una solución del **Intermedio 1f** (16,2 g) en DCM (500 ml) a 20°C se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (100 ml). Después de 1,5 h, el sólido se retiró por filtración, se lavó con acetona y se secó, produciendo el **compuesto del título** (13,5 g); 1H (250 MHz; DEMO- d_6) 1,94 (2H, m), 2,85 (4H, m), 2,97 (6H, s), 7,87 (1H, dd, $J = 1,8$ y 8,8 Hz), 8,01 (3H, s), 8,20 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,24
15 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 9,28 (1H, s), IQPA m/z 290,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 2: Clorhidrato del ácido 6-(3-aminopropil)-1-(morfolin-4-il)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico**a) 3-(Dimetilamino)-2-[[5-(3-*t*-butoxicarbonilamino)propin-1-il]-2-fluorobenzoil]-2-propenoato de etilo**

20 Una suspensión agitada del **Intermedio 1a** (2,64 g) y yoduro de cobre (I) (0,129 g) en trietilamina (30 ml) y MeCN (60 ml) se desgasificó y se cubrió con argón. Después de 15 min, se añadieron *N-t*-butoxicarbonilpropargilamina (1,58 g) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,150 g). Después de 30 min, la mezcla se evaporó a presión reducida y se redisolvió en EtOAc. La mezcla se lavó con
25 una solución saturada de carbonato ácido sódico y agua (2 x), se secó

(Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 10 al 40% en DCM, dando el **compuesto del título**, (2,97 g); IQPA *m/z* 419,2 [M+H]⁺.

5 **b) 3-(Dimetilamino)-2-[5-(3-*t*-butoxicarbonilamino)propil]-2-fluorobenzoil)-2-propenoato de etilo**

Una solución del **Intermedio 2a** (3,97 g) en DCM (100 ml) se trató con paladio al 10% sobre carbono (0,200 g). Después de 10 seg, la solución se filtró y el catalizador se reemplazó (0,300 g). La mezcla se hidrogenó a
10 temperatura ambiente y a presión atmosférica durante 2 h, se filtró y se evaporó a presión reducida, dando el **compuesto del título** (3,71 g); IQPA *m/z* 423,3 [M+H]⁺.

c) 6-(3-*t*-Butoxicarbonilaminopropil)-1-(morfolin-4-il)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxilato de etilo

15 Una mezcla del **Intermedio 2b** (0,570 g) y carbonato potásico (0,224 g) en DMF (10 ml) se agitó a 100°C durante 1 h y después se enfrió a 20°C. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2 x) y cristalizó un sólido. El sólido se retiró por filtración, se lavó con EtOAc y se secó, dando el **compuesto del título** (0,445 g); IQPA *m/z* 460,2 [M+H]⁺.

20 **d) Ácido 6-(3-*t*-butoxicarbonilaminopropil)-1-(morfolin-4-il)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico**

El **Intermedio 2c** (0,439 g) se suspendió en THF (5 ml) y se trató con hidróxido sódico acuoso 1 N (1,43 ml) y agua (5 ml). La mezcla se agitó durante una noche. La solución se evaporó a presión reducida hasta aprox. 5
25 ml y después se acidificó con ácido cítrico. El sólido se retiró por filtración, se

lavó con agua y se secó, dando el **compuesto del título** (0,308 g); IQPA m/z 432,0 $[M+H]^+$.

e) Clorhidrato del ácido 6-(3-aminopropil)-1-(morfolin-4-il)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico

5 Una solución del **Intermedio 2d** (0,384 g) en DCM (5 ml) a 20°C se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml). Después de 1,5 h, la mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con acetona. El sólido se retiró por filtración, se lavó con acetona y se secó, produciendo el **compuesto del título** (0,325 g); IQPA m/z 332,0 $[M+H]^+$.

10 **Intermedio 3: Trifluoroacetato del ácido 6-(3-aminopropil)-1-(metilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico**

a) 3-(2-*t*-Butoxicarbonil-2-metilhidrazino)-2-(5-[3-*t*-butoxicarbonilaminopropil]-2-fluorobenzoil]-2-propenoato de etilo

Una suspensión agitada del **Intermedio 1a** (0,839 g) en EtOH (10 ml) se
15 trató con 1-*t*-butoxicarbonil-1-metilhidrazina (0,320 g) (W. P. Malachowski y col., J. Org. Chem., 67(25), 2002, 8962-9). Después de agitar durante una noche, la solución transparente se evaporó a presión reducida, dando el **compuesto del título** (1,03 g); IQPA m/z 524,3 $[M+H]^+$.

**b) 6-(3-*t*-Butoxicarbonilaminopropil)-1-(*N*-*t*-butoxicarbonil-*N*-
20 metilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxilato de etilo**

Una mezcla del **Intermedio 3a** (1,0 g) y carbonato potásico (0,412 g) en DMF (10 ml) se agitó a 100°C durante 1 h y después se enfrió a 20°C. La mezcla se diluyó con EtOAc y se acidificó con ácido cítrico, se lavó con agua (2 x) y salmuera saturada, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a presión reducida. El
25 residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo

lavó con agua y se secó, dando el **compuesto del título** (0,308 g); IQPA m/z 432,0 $[M+H]^+$.

e) Clorhidrato del ácido 6-(3-aminopropil)-1-(morfolin-4-il)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico

5 Una solución del **Intermedio 2d** (0,384 g) en DCM (5 ml) a 20°C se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml). Después de 1,5 h, la mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con acetona. El sólido se retiró por filtración, se lavó con acetona y se secó, produciendo el **compuesto del título** (0,325 g); IQPA m/z 332,0 $[M+H]^+$.

10 **Intermedio 3: Trifluoroacetato del ácido 6-(3-aminopropil)-1-(metilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico**

a) 3-(2-*t*-Butoxicarbonil-2-metilhidrazino)-2-(5-[3-*t*-butoxicarbonilaminopropil]-2-fluorobenzoil]-2-propenoato de etilo

Una suspensión agitada del **Intermedio 1a** (0,839 g) en EtOH (10 ml) se
15 trató con 1-*t*-butoxicarbonil-1-metilhidrazina (0,320 g) (W. P. Malachowski y col., J. Org. Chem., 67(25), **2002**, 8962-9). Después de agitar durante una noche, la solución transparente se evaporó a presión reducida, dando el **compuesto del título** (1,03 g); IQPA m/z 524,3 $[M+H]^+$.

b) 6-(3-*t*-Butoxicarbonilaminopropil)-1-(*N*-*t*-butoxicarbonil-*N*-metilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxilato de etilo
20

Una mezcla del **Intermedio 3a** (1,0 g) y carbonato potásico (0,412 g) en DMF (10 ml) se agitó a 100°C durante 1 h y después se enfrió a 20°C. La mezcla se diluyó con EtOAc y se acidificó con ácido cítrico, se lavó con agua (2 x) y salmuera saturada, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a presión reducida. El
25 residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo

con MeOH del 0 al 5% en DCM, dando el **compuesto del título** (0,79 g); IQPA m/z 504,2 $[M+H]^+$.

c) Ácido 6-(3-*t*-butoxicarbonilaminopropil)-1-(*N*-*t*-butoxicarbonil-*N*-metilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico

5 El **Intermedio 3b** (0,78 g) se suspendió en THF (10 ml) y se trató con hidróxido sódico acuoso 1 N (2,33 ml). La mezcla se agitó durante una noche, se diluyó con EtOH acuoso al 50% (5 ml) y se calentó a 50°C durante 1 h para completar la hidrólisis. La solución se evaporó a presión reducida hasta aprox. 10 ml y después se acidificó con ácido cítrico. La mezcla se extrajo con DCM (2
10 x). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a presión reducida, dando el **compuesto del título** (0,71 g); IQPA m/z 476,2 $[M+H]^+$.

d) Trifluoroacetato del ácido 6-(3-aminopropil)-1-(metilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico

Una solución del **Intermedio 3c** (0,71 g) en DCM (5 ml) a 20°C se trató
15 con TFA (3 ml). Después de 1 h, se añadió tolueno (5 ml) y la solución se evaporó a presión reducida. La re-evaporación en DCM (2 x) y la trituración con éter dieron el **compuesto del título** en forma de un sólido (0,57 g); IQPA m/z 276,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 4: 4"-O-Propenoileritromicina A (9E)-oxima

20 **a) 2'-O-Acetileritromicina A (9E)-acetiloxima**

Una solución de eritromicina A (9E)-oxima (8,5 g) en DCM (130 ml) se trató con bicarbonato sódico (2,09 g) seguido de anhídrido acético (2,35 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó y se
25 evaporó a presión reducida. El producto bruto se recogió en EtOAc y se lavó de

nuevo con bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó a presión reducida, produciendo el **compuesto del título** en forma de un sólido; EMEN m/z 833,6 $[M+H]^+$.

b) 2'-O-Acetil-4''-O-propenoil-eritromicina A (9E)- acetiloxima

5 Una mezcla del **Intermedio 4a** (8 g), trietilamina (4 ml) y cloruro de 3-cloropropionilo (1,37 ml) en tolueno (200 ml) se agitó a 20°C durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró por evaporación a presión reducida y después se repartió entre una solución saturada de NH_4Cl y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto
10 se purificó por cromatografía ultrarrápida (9:1 de MeOH/ NH_3 20 M) al 0-10% en DCM, produciendo el **compuesto del título** (4,0 g); EMEN m/z 887,6 $[M+H]^+$.

c) 4''-O-Propenoileritromicina A (9E)-oxima

El **Intermedio 4b** (4,0 g) se disolvió en MeOH (200 ml) y se agitó a 55°C durante 20 h y después a temperatura ambiente durante 72 h. El disolvente se
15 evaporó a presión reducida, produciendo el **compuesto del título** (3,53 g); EMEN m/z 803,5 $[M+H]^+$.

Intermedio 5: 4''-O-Propenoil eritromicina A (9E)-metoxima

a) 2'-O-Acetileritromicina A (9E)-metoxima

Una solución de eritromicina A (9E) metoxima (5,7 g) en DCM (70 ml) se
20 trató con trietilamina (2,25 ml) seguido de anhídrido acético (1,18 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con bicarbonato sódico acuoso. La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó, produciendo el **compuesto del título** en forma de un sólido; EMEN m/z 805,8 $[M+H]^+$.

25 **b) 2'-O-Acetil-4''-O-propenoil-eritromicina A (9E)-metoxima**

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 4b, el **Intermedio 5a** (5,3 g) dio el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco; EMEN m/z 859,8 $[M+H]^+$.

c) 4''-O-Propenoil eritromicina A (9E)-metoxima

- 5 Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 4c, el **Intermedio 5b** (4,17 g) dio el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco; EMEN m/z 817,6 $[M+H]^+$.

Intermedio 6: 4''-O-Propenoil-6-O-metil-eritromicina A (9E)-oxima

a) 2'-O-Acetil-6-O-metil-eritromicina A (9E)-acetiloxima

- 10 Una solución de 6-O-metil-eritromicina A oxima (0,995 g) en DCM (15 ml) se trató con bicarbonato sódico (0,24 g) seguido de anhídrido acético (0,27 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con bicarbonato sódico acuoso. La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó, produciendo el **compuesto del título** en
15 forma de un sólido. EMEN m/z 847,5 $[M+H]^+$.

b) 2'-O-Acetil-4''-O-propenoil-6-O-metil-eritromicina A (9E)-acetiloxima

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 4b, el **Intermedio 6a** (1,1 g) dio el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco. EMEN m/z 901,6 $[M+H]^+$.

20 **c) 4''-O-Propenoil-6-O-metil-eritromicina A (9E)-oxima**

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 4c, el **Intermedio 6b** (0,715 g) dio el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco. EMEN m/z 817,5 $[MH^+]$.

Intermedio 7: 2'-Acetil-4''-O-propenoil-6-O-metil-eritromicina A

- 25 Una solución de 2'-acetil-6-O-metil-eritromicina A (218,05 g, 0,276 mol)

disuelta en tolueno (2 l) y trietilamina (115 ml, 0,828 mol) se trató gota a gota con cloruro de 3-cloropropionilo (40 ml, 0,414 mol). La temperatura alcanzó temporalmente 40°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, aún quedaba algo de material de partida. Se añadieron más porciones de
5 trietilamina (20 ml) y cloruro de 3-cloropropionilo (7 ml) y la agitación se continuó durante 1 hora más. La mezcla se repartió entre DCM y una solución saturada de cloruro amónico (propenso a emulsiones que pueden separarse mediante la adición de un poco de cloroformo). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con cloroformo (x 4). Los extractos orgánicos
10 combinados se secaron y se evaporaron, produciendo el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (208 g); EMEN m/z 844,8 $[M+H]^+$.

Intermedio 8: 4''-O-propenoil-6-O-metil-eritromicina A

Una suspensión del **Intermedio 7** (191 g) en metanol (1,8 l) se agitó a 55°C. Después de 48 h, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y el sólido
15 formado se filtró y se secó, produciendo el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (143,6 g); EMEN m/z 802,8 $[M+H]^+$.

Intermedio 9: 11,12-Carbonato de 2'-O-acetil-4''-O-propenoil-azitromicina

Una solución de 11,12-carbonato de 2'-O-acetil-azitromicina (51,4 g) en tolueno (190 ml) se agitó a 0°C en una atmósfera de argón. A esta solución se
20 le añadió trietilamina (26,2 ml) seguido gota a gota de cloruro de 3-cloropropionilo (7,24 ml) en tolueno (10 ml) durante un periodo de 30 minutos. Después del 30 minutos, se añadió gota a gota más trietilamina (6,5 ml) seguido de cloruro de 3-cloro-propionilo (5,0 ml) en tolueno (5 ml) durante un periodo de 20 minutos. La solución se trató con una solución acuosa saturada
25 de NaHCO_3 (200 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con

w

tolueno (200 ml y 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (150 ml) y el **compuesto del título** cristalizó en forma de un sólido blanco (29,7 g); EMEN m/z 871,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 5 Se obtuvo un segundo cultivo de material impuro (4,5 g) por concentración de las aguas madre.

Intermedio 10: 11,12-carbonato de 4''-O-propenoil-azitromicina

- Una solución del **Intermedio 9** (11,0 g) en MeOH (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, produciendo el **compuesto del título** (9,81 g); ^1H (500 MHz) 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),
15 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); EMEN m/z 829,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 11: Sal clorhidrato del ácido 6-(2-aminoetilsulfanil)-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-[1.7]-naftiridin-3-carboxílico

- a) **Éster etílico del ácido 2-[1-(2,5-dicloropiridin-4-il)metanoil]-3-dimetilaminoacrílico**
20

- Una suspensión agitada de ácido 2,5-dicloroisonicotínico (1,49 g) en DCM (20 ml) se trató con cloruro del oxalilo (1 ml) y dimetilformamida (1 gota). Después de 1 h, la solución transparente se evaporó y se re-evaporó en tolueno (2 x). El cloruro de ácido se re-disolvió en tolueno (50 ml) y se trató con
25 trietilamina (1,62 ml) y 3-(dimetilamino)acrilato de etilo (1,44 g). Después de

222

agitar durante 1,5 h a 90°C, la mezcla se enfrió, se filtró y se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 50-70% en éter de petróleo [p.e. 40-60°C]), dando el **compuesto del título** en forma de una goma amarilla (2,3 g); EM por IQPA m/z 317,0, 319,0, 321,0 $[M+H]^+$.

5 **b) Éster etílico del ácido 2-[1-(2,5-dicloropiridin-4-il)metanoil]-3-(2,2-dimetilhidrazino)acrílico**

Una solución agitada del **Intermedio 11a** (2,3 g) en etanol (25 ml) se trató con 1,1-dimetilhidrazina (0,61 ml). Después de 2 h, la solución se evaporó, dando el **compuesto del título** en forma de una goma amarilla (2,38 g); EMEN
10 m/z 332,1, 334,1, 336,1 $[M+H]^+$.

c) Éster etílico del ácido 6-cloro-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-[1.7]-naftiridin-3-carboxílico

Una mezcla del **Intermedio 11b** (0,538 g) y carbonato potásico (0,336 g) en dimetilformamida (5 ml) se agitó a 100°C durante 3 h y después se enfrió a
15 temperatura ambiente. La mezcla se vertió en ácido cítrico al 1% y el sólido se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido amarillo (0,295 g); EM por IQPA m/z 296,0, 298,0 $[M+H]^+$.

20 **d) Éster etílico del ácido 6-(2-*terc*-butilcarbonilaminoetilsulfanil)-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-[1.7]-naftiridin-3-carboxílico**

Una solución del **Intermedio 11c** (0,285 g) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se trató con carbonato potásico (0,200 g) y *N*-(2-mercaptoetil)-carbamato de *terc*-butilo (0,2 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante 1,5 h y después a 70°C durante una noche. Se añadió más *N*-(2-mercaptoetil)-carbamato de *terc*-
25 butilo (0,2 ml) y el calentamiento se continuó durante 4 h. La mezcla se enfrió,

se vertió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos de DCM se secaron (MgSO_4) y se evaporaron y el residuo se cromatografió (gel de sílice, metanol al 0-5% en DCM), dando el **compuesto del título** en forma de un sólido amarillo (0,309 g); EMEN m/z 437,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 e) **Ácido 6-(2-*terc*-butilcarbonilaminoetilsulfanil)-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-[1.7]-naftiridin-3-carboxílico**

El **Intermedio 11d** (0,306 g) en etanol (33 ml) se trató con NaOH 1 M (1,05 ml) y la solución se agitó durante 30 min. Se añadió agua (5 ml) y la solución se agitó durante una noche. El etanol se evaporó y la fase acuosa se
10 acidificó con una solución al 5% de ácido cítrico. El sólido se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido amarillo (0,280 mg); EM por IQPA m/z 409,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

f) **Sal clorhidrato del ácido 6-(2-aminoetilsulfanil)-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-[1.7]-naftiridin-3-carboxílico**

15 El **Intermedio 11e** (0,280 g) en DCM (5 ml) se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml). Después de 2 h, el sólido se retiró por filtración, se lavó con acetona y se secó, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido amarillo (0,214 g); EM por IQPA m/z 309,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 12: Sal clorhidrato del ácido 7-(2-aminoetoxi)-1-

20 **(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico**

a) **Ácido 4-acetoxi-2-fluorobenzoico**

Una mezcla agitada de ácido 2-fluoro-4-hidroxibenzoico (5 g) (G. W. Gray y col. Mol. Cryst. Liq. Cryst. 67,1981, 1-24), 4-dimetilaminopiridina (0,010 g) y trietilamina (11 ml) en DCM (100 ml) se trató con anhídrido acético (6,35
25 ml). Después de 2 h, la solución se evaporó y el residuo se redisolvió en

EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5% y agua (3 x), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (4,92 g); IQPA m/z 199,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) 3-(Dimetilamino)-2-(2-fluoro-4-acetoxibenzoil)-2-propenoato de etilo

5 Una solución agitada del **Intermedio 12a** (4,91 g) en DCM (80 ml) se trató con cloruro de oxalilo (3,25 ml) y dimetilformamida (2 gotas). Después de 2 h, la solución transparente se evaporó y se re-evaporó en DCM (2 x). El cloruro de ácido se re-disolvió en tolueno (100 ml) y se trató con trietilamina (5,17 ml) y 3-(dimetilamino)acrilato de etilo (4,13 g). Después de agitar durante
10 2 h a 90°C , la mezcla se enfrió, se filtró y la solución se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc del 40 al 100% en éter de petróleo [p.e. $40-60^\circ\text{C}$]), dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (4,3 g); IQPA m/z 324,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

c) 1-Dimetilamino-7-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxilato de etilo

15 Una solución del **Intermedio 12b** (1,77 g) en EtOH (20 ml) se trató con 1,1-dimetilhidrazina (2,08 ml) y se dejó en reposo durante 2 h. La solución se evaporó y el residuo se redisolvió en dimetilformamida (20 ml), se trató con carbonato potásico (1,51 g) y se agitó a 100°C durante 1 h. La mezcla se
20 enfrió, se filtró, se evaporó a bajo volumen y se vertió en ácido cítrico al 5%. El **compuesto del título** se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó, dando un sólido blanco (1,09 g); IQPA m/z 277,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

d) 7-(2-*t*-butoxicarbonilaminoetoxi)-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxilato de etilo

25 Una mezcla agitada del **Intermedio 12c** (1,09 g) 2-hidroxietilcarbamato

de *t*-butilo (0,67 ml) y trifenilfosfina (1,35 g) en THF seco (20 ml) en atmósfera de argón se trató con diisopropilazodicarboxilato (1 ml) y se agitó durante una noche. La solución se evaporó y el residuo se redisolvió en EtOAc. Se lavó con una solución al 5% de carbonato sódico (2 x) y agua (2 x), se secó (Na_2SO_4),
5 se evaporó y se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc del 30 al 50% en DCM y después metanol al 5% en DCM), dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (1,5 g); IQPA m/z 420,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

e) Ácido 7-(2-*t*-butoxicarbonilaminoetoxi)-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

10 El **Intermedio 12d** (1,5 g) se suspendió en metanol (10 ml) y se trató con hidróxido sódico acuoso 1 N (5,4 ml). La mezcla se agitó durante una noche. La solución se evaporó a bajo volumen, se acidificó con ácido cítrico al 5% y se extrajo con DCM (2 x). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron, dando el **compuesto del título** en
15 forma de un sólido blanco (1,27 g); IQPA m/z 392,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

f) Ácido 7-(2-aminoetoxi)-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

Una solución del **Intermedio 12e** (1,27 g) en DCM (10 ml) se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml). Después de 2 h, el sólido se retiró por filtración,
20 se lavó con acetona y se secó, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (1 g); IQPA m/z 292,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 13: 4''-O-Propenoil-azitromicina

A una solución del **Intermedio 10** (24,9 g) en acetonitrilo (500 ml) se le añadió una solución acuosa saturada de carbonato potásico (250 ml). La
25 mezcla resultante se calentó a 80°C durante 18 h. La mezcla se enfrió y las

fases se separaron. La fase orgánica se concentró por evaporación a presión reducida y el residuo se recogió en EtOAc (500 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se cristalizó en éter dietílico (100 ml) y petróleo claro [p.e. 40-60°] (100 ml), produciendo el **compuesto del título** (12,6 g) en forma de un sólido blanco; EMEN m/z 803,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 14: Clorhidrato del ácido 9-(3-aminopropil)-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1.3.4]oxadiazino[6.5.4-*i*]/quinolin-6-carboxílico

a) 3-(Dimetilamino)-2-(2,3-difluoro-5-yodobenzoil)-2-propenoato de etilo

Una suspensión agitada de ácido 2,3-difluoro-5-yodobenzoico (Pharmacia y Upjohn Company patente WO 02/04445 p90) (2,84 g) en DCM (50 ml) se trató con cloruro de oxalilo (1,3 ml) y dimetilformamida (2 gotas). Después de 1,5 h, la solución transparente se evaporó y se re-evaporó en tolueno (2 x). El cloruro de ácido se disolvió en tolueno (50 ml) y se trató con trietilamina (2,1 ml) y 3-(dimetilamino)acrilato de etilo (1,86 g). Después de agitar durante 2 h a 90°C, la mezcla se enfrió y se filtró y la solución se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0% al 70% en hexano, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido amarillo (3,05 g); EMEN m/z 410,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) 1-(*terc*-Butoxicarbonil-metilamino)-8-fluoro-6-yodo-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxilato de etilo

Una solución agitada del **Intermedio 14a** (2,2 g) en etanol (27 ml) se trató con 1-*terc*-butoxicarbonil-1-metilhidrazina (0,865 g). Después de 1,5 h, la solución transparente se evaporó y se cromatografió sobre gel de sílice

eluyendo con EtOAc del 0% al 30% en hexano, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (3 g); IQPA m/z 491,2 $[M+H]^+$.

c) 8-Fluoro-6-yodo-1-metilamino-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxilato de etilo

5 Una solución del **Intermedio 14b** (0,333 g) en DCM (2 ml) y TFA (4 ml) se mantuvo durante 1 h y después se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de metanol/amoniaco ac. 20 M) al 0-5% en DCM, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,27 g); EMEN m/z 391,2 $[M+H]^+$.

10 **d) 8-Fluoro-1-[(hidroximetil)(metil)amino]-6-yodo-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxilato de etilo**

Una suspensión del **Intermedio 14c** (2,76 g) y paraformaldehído (9,37 g) en agua (350 ml) se calentó a reflujo durante 16 h y después se dejó enfriar. La mezcla se extrajo con cloroformo y la fase orgánica se lavó con agua, después
15 se secó ($MgSO_4$) y se concentró, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (2,1 g); EMEN m/z 421,2 $[M+H]^+$.

e) 9-Yodo-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1.3.4]oxadiazino[6.5.4-*ij*]quinolin-6-carboxilato de etilo

Una suspensión del **Intermedio 14d** (0,21 g) en THF (35 ml) se calentó
20 rápidamente a reflujo (<5 min). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,1 ml de una solución 1,0 M en THF) tan rápido como fue posible mediante una jeringa y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 min. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de bicarbonato sódico y el producto se extrajo en EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y
25 después se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se cromatografió

228

sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de metanol/amoniaco ac. 20 M) al 0-5% en DCM, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,07 g); EMEN m/z 401,2 $[M+H]^+$.

f) **9-[3-(*tert*-Butoxicarbonilamino)prop-2-in-1-il]-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1.3.4]oxadiazino[6.5.4-*ij*]quinolin-6-carboxilato de etilo**

Una suspensión agitada del **Intermedio 14e** (0,54 g) y yoduro de cobre (I) (0,028 g) en trietilamina (6,5 ml) y acetonitrilo (13 ml) se desgasificó con argón a 50°C. Después de 20 min, se añadieron *N-t*-butoxicarbonilpropargilamina (0,35 g) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,028 g) y la suspensión parda se agitó a 50°C. Después de 15 min, la mezcla se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de amoniaco ac. 20 M/metanol) al 0-3% en DCM, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido beige (0,58 g); EMEN m/z 428,4 $[M+H]^+$.

g) **9-[3-(*tert*-Butoxicarbonilamino)propil]-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1.3.4]oxadiazino[6.5.4-*ij*]quinolin-6-carboxilato de etilo**

Una solución del **Intermedio 14f** (0,58 g) en DCM (20 ml) se trató con paladio al 10% sobre carbono (0,5 g) y se hidrogenó a temperatura ambiente y a presión atmosférica durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la solución se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de metanol/amoniaco ac. 20 M) al 0-10% en DCM, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido amarillo pálido (0,185 g); EMEN m/z 432,4 $[M+H]^+$.

h) **Clorhidrato del ácido 9-(3-aminopropil)-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1.3.4]oxadiazino[6.5.4-*ij*]quinolin-6-carboxílico**

Una solución del **Intermedio 14 g** (0,17 g) en dioxano (4 ml) se trató con

cloruro de hidrógeno acuoso 2 M (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante una noche y después se concentró, produciendo el **compuesto del título** en forma de un sólido amarillo pálido (0,34 g); EMEN m/z 319,3 $[M+H]^+$.

5 **Intermedio 15: Sal trifluoroacetato del ácido 6-(2-aminoetilsulfanil)-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico**

a) **2-[(2,5-Difluorofenil)carbonil]-3-(dimetilamino)-2-propenoato de etilo**

Una solución de cloruro de 2,5-difluorobenzoílo (5,26 g, 29,8 mmol) en tolueno (100 ml) se trató con 3-(dimetilamino)-2-propenoato de etilo (5,27 g, 36,8 mmol) seguido de trietilamina (5,9 ml, 42,5 mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante 6,5 h, después se dejó enfriar y el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter dietílico al 50-100% en éter de petróleo [p.e. 40-60°C]), dando el **compuesto del título** en forma de un
10 aceite amarillo (0,95 g); EMEN m/z 284,4 $[M+H]^+$.

b) **2-[(2,5-Difluorofenil)carbonil]-3-(2,2-dimetilhidrazino)-2-propenoato de etilo**

Una solución agitada del **Intermedio 15a** (0,93 g, 3,28 mmol) en etanol (10 ml) se trató con 1,1-dimetilhidrazina (0,27 ml, 3,61 mmol). Después de 2 h,
20 se añadió una alícuota más de 1,1-dimetilhidrazina (0,05 ml, 0,66 mmol) y la agitación se continuó durante 25 min más. La mezcla se concentró a presión reducida, dando el **compuesto del título** en forma de un aceite amarillo (1,01 g); EMEN m/z 299,1 $[M+H]^+$.

c) **1-(Dimetilamino)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxilato de etilo**
25

Una mezcla del **Intermedio 15b** (0,98 g, 3,28 mmol) y carbonato potásico (0,68 g, 4,92 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 100°C durante 55 min y después se enfrió. La mezcla se trató con agua y el sólido se retiró por filtración, se lavó con agua y después se secó al vacío, dando el

5 **compuesto del título** en forma de un sólido amarillo pálido (0,63 g); EMEN m/z 279,2 $[M+H]^+$.

d) **Éster etílico del ácido 6-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etilsulfanil)-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico**

Una mezcla del **Intermedio 15c** (1,00 g, 3,60 mmol) y carbonato

10 potásico (0,99 g, 7,16 mmol) en dimetilsulfóxido (18 ml) se trató con *N*-(2-mercaptoetil)-carbamato de *terc*-butilo (1,3 ml, 7,7 mmol) y se calentó a 70°C. Después de 21 h, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión

15 reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 20-100% en éter de petróleo [p.e. 40-60°C]), dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (1,08 g); EMEN m/z 436,2 $[M+H]^+$.

e) **Ácido 6-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etilsulfanil)-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico**

20

El **Intermedio 15d** (1,07 g, 2,46 mmol) se disolvió en THF (16 ml) y se trató con hidróxido sódico acuoso 0,2 N (15 ml). La solución se agitó durante 18,5 h y después se concentró a presión reducida, dando un residuo que se recogió en agua y se trató con exceso de dióxido de carbono sólido. El

25 precipitado resultante se retiró por filtración y se secó al vacío, dando el

compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,92 g); EMEN m/z 408,2 $[M+H]^+$.

f) Sal trifluoroacetato del ácido 6-(2-aminoetilsulfanil)-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

5 El **Intermedio 15e** (0,90 g, 2,21 mmol) se disolvió en DCM (20 ml) y se trató con TFA (8 ml). Después de agitar durante 30 min, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron tolueno y DCM y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituro con éter dietílico y después se secó al vacío, dando el **compuesto del título** en forma de un
10 sólido blanco (0,92 g); EMEN m/z 308,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 16: 11,12-Carbonato de 4''-O-Propenoil-eritromicina A-(9E)-oxima

(a) 11,12-Carbonato de 2'-O-acetil-eritromicina A-(9E)-O-acetil-oxima

A una solución enfriada con hielo del **Intermedio 4a** (4,64 g, 5,57 mmol)
15 y piridina (4,50 ml, 55,8 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió trifosgeno (1,65 g, 5,57 mmol). La mezcla se agitó durante 2,5 h y después se añadió más trifosgeno (0,55 g, 1,86 mmol). La agitación se continuó durante 50 min y después la mezcla se concentró a presión reducida, dando un residuo que se recogió en EtOAc y se lavó con a una solución saturada de carbonato ácido
20 sódico. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y después se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 0-8% en DCM), dando el **compuesto del título** en forma de un sólido crema (3,25 g); EMEN m/z 859,9 $[M+H]^+$.

(b) 11,12-Carbonato de 4''-O-propenoil-2'-O-acetil-eritromicina A-(9E)-O-acetil-oxima
25

A una solución agitada del **Intermedio 16a** (2,10 g, 2,45 mmol) en tolueno (25 ml) se le añadió trietilamina (1,02 ml, 7,32 mmol), seguido de cloruro de 3-cloropropanoilo (0,35 ml, 3,67 mmol). Después de 1,5 h, se añadieron más cloruro de 3-cloropropanoilo (0,35 ml, 3,67 mmol) y trietilamina
5 (1,02 ml, 7,32 mmol) y la agitación se continuó durante 35 min. Después, se añadió cloruro de sodio y amonio saturado y la mezcla se concentró a presión reducida, dando un residuo que se recogió en agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y después se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel
10 de sílice, metanol al 0-7% en DCM), dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (1,36 g); EMEN m/z 913,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(c) 11,12-Carbonato de 4"-O-propenoil-eritromicina A-(9E)-oxima

Una solución del **Intermedio 16b** (1,36 g, 1,49 mmol) en metanol (100 ml) se agitó a 50°C durante 17 h y después a 60°C durante 70 h más. Después,
15 la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 0-8% en DCM), dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,79 g); EMEN m/z 829,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 17: Éster etílico del ácido 6-((Z)-3-terc-butoxicarboniloxipropen-1-il)-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-quinolin-3-carboxílico

a) Éster etílico del ácido 6-(3-hidroxipropin-1-il)-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-quinolin-3-carboxílico

El **Intermedio 1c** (2,0 g, 5,4 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,05 g, 0,26
25 mmol) se suspendieron en acetonitrilo seco (100 ml) y trietilamina (40 ml). La

- suspensión verde clara se calentó a 40°C en atmósfera de argón. Después del 30 min, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,05 g, 0,07 mmol) y alcohol de propargilo (0,63 ml, 10,8 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de argón durante 1 h. La
- 5 mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y éter dietílico (100 ml) y se lavó con agua (200 ml) y salmuera (20 ml). Las fases acuosas se extrajeron con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se suspendió en etanol (50 ml). El **compuesto del título** (1,07 g) se retiró por filtración. El
- 10 material soluble en etanol se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del metanol en DCM. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad, produciendo más **compuesto del título** (0,3 g); **compuesto del título** total en forma de un sólido blanco (1,37 g); EMEN m/z 315,3 [M+H]⁺.
- 15 **b) Éster etílico del ácido 6-((Z)-3-hidroxiropen-1-il)-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-quinolin-3-carboxílico**
- El **Intermedio 17a** (1,37 g, 4,35 mmol) en etanol (10 ml) y DCM (10 ml) se agitó con paladio al 10% sobre carbono durante 10 min en atmósfera de argón. El catalizador se retiró por filtración y se lavó con 1:1 de etanol/DCM (30
- 20 ml). Los filtrados combinados se hidrogenaron a 20°C y a 1 atm sobre catalizador de Lindlar (0,5 g). Después de 4 h, el catalizador se retiró por filtración y se lavó bien con etanol/DCM. Los filtrados combinados se evaporaron a sequedad, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido amarillo contaminado con éster etílico del ácido 6-(3-hidroxiropil)-1,4-dihidro-
- 25 1-dimetilamino-4-oxo-quinolin-3-carboxílico (1,46 g); EMEN m/z 317,2, 319,2

[M+H]⁺.

c) **Éster etílico del ácido 6-((Z)-3-*tert*-butoxicarboniloxipropen-1-il)-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-quinolin-3-carboxílico**

El **Intermedio 17b** (1,46 g) en THF (40 ml) se trató con dicarbonato di-
5 *tert*-butilo (1,3 g, 6,0 mmol) y *N*-metilimidazol (0,038 g, 0,46 mmol). Después
de agitar durante 40 min, se añadió DCM (10 ml). Después de 24 h a 20°C, se
añadieron más dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,9 g, 4,1 mmol) y *N*-metilimidazol
(0,040 g, 0,48 mmol). Después de 20 h más, los disolventes se evaporaron y el
10 producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un
gradiente del metanol en DCM, dando el **compuesto del título** contaminado
con éster etílico del ácido 6-((3-*tert*-butoxicarboniloxipropil)-1,4-dihidro-1-
dimetilamino-4-oxo-quinolin-3-carboxílico (1,31 g) en forma de un sólido blanco;
EMEN *m/z* 417,2, 419,3 [M+H]⁺.

Intermedio 18: 9-Dihidro-4"-O-(3-hidroxipropil)-9-metoxi-2',11-bis-O-
15 **trimetilsilil-6-O-metil-9,12-anhidro-eritromicina A**

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

Se trató en porciones 6-O-metil-eritromicina A (30 g, 40,1 mmol) en THF
(100 ml) con carbonildiimidazol (16 g, 97 mmol) con refrigeración con un baño
de hielo. Después de 1 h, el baño de refrigeración se retiró. Después de 48 h
20 más, se añadieron lentamente THF (100 ml) y agua (200 ml), precipitando el
compuesto del título, que se recogió por filtración y se secó, dando el
compuesto del título en forma de un sólido blanco (24,7 g). La extracción de
las aguas madre con éter dietílico dio más material (8,5 g) que se precipitó en
una solución en THF con agua, dando una porción más del **compuesto del**
25 **título** (3,92 g, total de 28,64 g); EMEN *m/z* 842,6 [M+H]⁺.

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

El **Intermedio 18a** (28,64 g, 34 mmol) en DCM (100 ml) se enfrió a 0°C y se trató con alcohol alílico (13,6 ml) y DBU (5,23 ml). La reacción se agitó a 0°C durante 2,5 h y a temperatura ambiente durante 1,75 h. La mezcla de reacción se inactivó con ácido cítrico ac. al 3% (100 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con carbonato ácido sódico sat. y salmuera. Después del secado y la evaporación a sequedad, el residuo se trituró con éter de petróleo (p.e. 40-60°C), dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (25,08 g); EMEN m/z 832,5 $[M+H]^+$.

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

El **Intermedio 18b** (21,29 g, 25,6 mmol) en piridina (100 ml) se trató con clorotrimetilsilano (26 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y se dejó a 4°C durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se recogió en metanol (100 ml). Después de 80 min a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida y el residuo se recogió en EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad a presión reducida. Se añadió tolueno (dos porciones de 500 ml) y se evaporó a presión reducida, dando el **compuesto del título** bruto en forma de una espuma blanca (26,27 g). Este material (5,8 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con amoníaco metanólico 2 M al 0-3% en DCM, dando el **compuesto del título** en forma de una espuma sólida blanco (3,0 g); EMEN m/z 990,7 $[M+H]^+$.

25 d) **4''-O-Alil-9-dihidro-9-metoxi-2',11-bis-O-trimetilsilil-6-O-metil-9,12-**

anhidro-eritromicina A

El **Intermedio 18c** (3,0 g, 3,03 mmol) en THF (20 ml) se trató con *tetraquis* trifenilfosfina paladio (0,1 g) a reflujo en atmósfera de argón. Después de 35 min, se añadieron carbonato de *t*-butil-alilo (F. Houlihan *et al*, *Can. J. Chem.* 1985, 63, 153; 1,2 ml) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0,1 g) y el reflujo se continuó durante 1 hora más. La reacción se enfrió y se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-5%/amoníaco ac. [2 M] en DCM, dando el **compuesto del título** en forma de una espuma blanca (1,07 g); EMEN *m/z* 946,7 [M+H]⁺.

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

El **Intermedio 18d** (0,255 g, 0,27 mmol) en THF (4 ml) en atmósfera de argón se trató con 9-BBN (0,5 M en THF, 1,6 ml). Después del 30 min, la reacción se enfrió a 0°C y se añadieron una mezcla enfriada previamente de hidróxido sódico (2 M, 0,5 ml) y peróxido de hidrógeno (al 27% en agua, 0,68 ml). Esto se agitó a 0°C durante 10 min antes de la adición de éter dietílico frío y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Después del secado y la evaporación a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con amoníaco metanólico al 0-10% [2 M] en DCM, dando el **compuesto del título** en forma de una espuma sólida blanco (0,16 g); EMEN *m/z* 964,7 [M+H]⁺.

Intermedio 19: Sal trifluoroacetato del ácido 6-(2-aminoetilsulfanil)-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico

a) Éster etílico del ácido 2-[1-(5-bromo-2-cloro-3-piridin-3-il)metanoil]3-

(dimetilamino)acrílico

Una suspensión agitada de ácido 2-cloro-5-bromo piridina-3-carboxílico (5 g) en DCM (50 ml) se trató con cloruro de oxalilo (2,8 ml) y *N,N*-dimetilformamida (1 gota). Después de 1 h, la solución transparente se evaporó y se re-evaporó en tolueno (2 x). El cloruro de ácido se re-disolvió en tolueno (80 ml) y se trató con trietilamina (4,7 ml) y 3-(dimetilamino)acrilato de etilo (3,94 g). Después de agitar durante 1 h a 90°C, la mezcla se enfrió y se vertió sobre hielo. Se añadió carbonato ácido sódico acuoso saturado (50 ml) y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, éter dietílico al 50-100% en éter de petróleo [p.e. 40-60°C]), dando el **compuesto del título** en forma de una goma incolora, (6,45 g); EMEN *m/z* 361,0, 363,0, 365,0 [M+H]⁺, 315,0, 317,0, 319,0 [M-OEt]⁺.

b) Éster etílico del ácido [1-(5-bromo-2-cloro-3-piridin-3-il)metanoil]**2,2-dimetilhidrazin-acrílico**

Una suspensión agitada del **Intermedio 19a** (6,45 g) en etanol (50 ml) se trató con 1,1-dimetilhidrazina (1,29 ml). Después de reposar durante una noche, el sólido incoloro se recogió por filtración. Se obtuvo un segundo cultivo concentrando las aguas madre y se combinó con el primer cultivo, dando el **compuesto del título** (6,36 g) en forma de un sólido blanco; EMEN *m/z* 376,0, 378,0, 380,0 [M+H]⁺.

c) Éster etílico del ácido 6-bromo-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico

Una mezcla del **Intermedio 19b** (3,65 g) y carbonato potásico (3,5 g) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) se agitó a 60°C durante 1 h y después se enfrió.

La mezcla se vertió en agua, el sólido se retiró por filtración y después se lavó con agua y se secó, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (5,36 g); EMEN m/z 340,0, 342,0 $[M+H]^+$.

d) **Éster etílico del ácido 6-(2-*terc*-butilcarbonilaminoetilsulfanil)-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico**

El **Intermedio 19c** (1,5 g) se suspendió en dimetilsulfóxido (20 ml) y se trató con carbonato potásico (1,12 g) y *terc*-butilo *N*-(2-mercaptoetil)-carbamato (1,06 g). La mezcla se agitó a 55°C durante 2,25 h y después se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc se secaron (MgSO₄) y se evaporaron y el residuo se trituró con éter dietílico/éter de petróleo [p.e. 40-60°C] (1:1, 20 ml), dando el **compuesto del título** en forma de un sólido amarillo (1,46 g); EMEN m/z 437,2 $[M+H]^+$.

e) **Ácido 6-(2-*terc*-butilcarbonilaminoetilsulfanil)-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico**

El **Intermedio 19d** (1,46 g) en THF (30 ml) y agua (10 ml) se trató con NaOH 2 M (2 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de argón durante 17 h. Se añadió dióxido de carbono sólido para precipitar un sólido amarillo. Éste se filtró, se lavó con agua y se secó, dando el **compuesto del título** (0,954 g); EMEN m/z 409,2 $[M+H]^+$.

f) **Sal trifluoroacetato del ácido 6-(2-aminoetilsulfanil)-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico**

El **Intermedio 19e** (0,954 g) en DCM (10 ml) se trató con TFA (5 ml). Después de 15 min, se añadió tolueno (15 ml) y la mezcla se evaporó a sequedad, dando una goma amarilla. La adición de éter dietílico y la sonicación dieron el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (1,01 g); $\square_H$ (250

MHz; DEMO- d_6) 14,4 (1H, s a), 9,1 (1H, d), 9,0 (1H, s), 8,7 (1H, d), 8,0 (3H, s a) 3,4 (2H, t), 3,2 (6H, s), 3,0 (2H, m a).

Intermedio 20: Sal trifluoroacetato del ácido 6-(3-aminopropil)-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico

5 a) **Éster etílico del ácido 6-(3-*terc*-butilcarbonilaminopropil)-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico**

A Boc-alilamina (0,785 ml, 5 mmol) en atmósfera de argón se añadió 9-BBN (0,5 M en THF, 10 ml). Después de agitar a 20°C durante 2,25 h, se añadieron el **Intermedio 18c** (1,02 g, 3,0 mmol) *tetraquis*-trifenilfosfina paladio
10 (0,1 g) y fosfato potásico (2,15 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40% en DCM, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,93 g); EMEN m/z
15 419,3 $[M+H]^+$.

b) **Ácido 6-(3-*terc*-butilcarbonilaminopropil)-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico**

Al **Intermedio 20a** (0,93 g) en THF (20 ml) y agua (10 ml) en atmósfera de argón se le añadió NaOH 2 M (1,5 ml). Después de agitar a durante 3,5 h,
20 se añadió dióxido de carbono sólido. La mezcla se extrajo con EtOAc, se acidificó a pH 6 y se extrajo con EtOAc, después se acidificó a pH 3 y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,68 g); EMEN m/z 491,2 $[M+H]^+$.

25 c) **Sal trifluoroacetato del ácido 6-(3-aminopropil)-1-dimetilamino-4-**

oxo-1,4-dihidro-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico

Al **Intermedio 20b** (0,68 g) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (10 ml). Después de 20 min, se añadió tolueno (20 ml) y los disolventes se evaporaron. A la goma residual se le añadió éter dietílico (50 ml) y la mezcla se sonicó,
5 dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,72 g); EMEN m/z 291,3 $[M+H]^+$, 273,3 $[M-OH]^+$

Intermedio 21: 4''-O-Propenoil-eritromicina A-(9E)-O-metoximetiloxima**a) 2'-O-Acetil-eritromicina A-(9E)-O-metoximetiloxima**

A una mezcla agitada de eritromicina A-(9E)-O-metoximetiloxima (0,48 g,
10 0,605 mmol) y carbonato ácido sódico (0,056 g, 0,665 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió anhídrido acético (0,068 g, 0,665 mmol). Después de 16 h, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 0-10% en DCM), dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,44 g); EMEN m/z 835,8 $[M+H]^+$.

15 b) 2'-O-Acetil-4''-O-propenoil-eritromicina A-(9E)-metoximetiloxima

Una solución del **Intermedio 21a** (3,8 g, 4,55 mmol) disuelta en tolueno (50 ml) y trietilamina se trató con cloruro de 3-cloropropionilo (0,54 ml, 5,7 mmol). Después de agitar durante 24 h, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$),
20 se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 0-8% en DCM), dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (3,17 g); EMEN m/z 888,9 $[M+H]^+$.

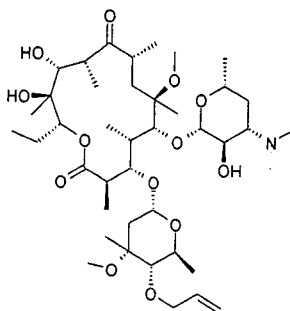
c) 4''-O-Propenoil-eritromicina A-(9E)-O-metoximetiloxima

Una solución del **Intermedio 21b** (3,16 g, 3,55 mmol) en metanol (75 ml)
25 se agitó a 55°C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el

241

residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 0-10% en DCM), dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (1,78 g); EMEN m/z 847,9 $[M+H]^+$.

Intermedio 22: 4''-O-Alil-6-O-metil-eritromicina A



5

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

Se trató en porciones 6-O-metil-eritromicina A (108 g, 0,144 mol) en THF seco (500 ml) en una atmósfera de argón con carbonildiimidazol (43,2 g, 0,267 mol) con refrigeración con un baño de hielo. Después de 1 h, el baño de refrigeración se retiró. Después de 24 h más, se añadió THF (300 ml) se para disolver cualquier material formado seguido del la adición gota a gota de agua (500 ml). Después de agitar durante 2,5 h, se había formado un precipitado blanco pegajoso. La mezcla se filtró al vacío, se lavó con agua fría (2 x 250 ml) y se secó al vacío, produciendo el **compuesto del título** (100 g) en forma de un sólido blanco. Las aguas madre produjeron más **compuesto del título** (12 g) después de un periodo de reposo durante una noche; EMEN m/z 842,7 $[M+H]^+$.

10

15

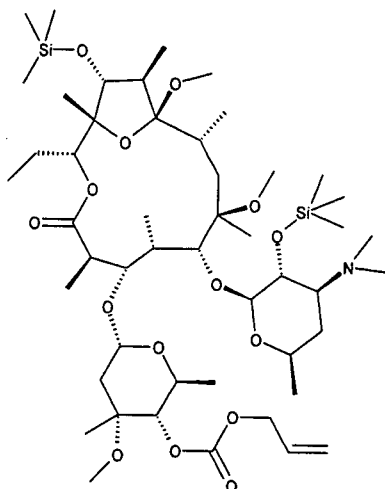
b) 4''-O-(Aliloxycarbonil)-6-O-metil-eritromicina A

El **Intermedio 22a** (50 g, 59,3 mmol) en DCM (200 ml) se enfrió a 0°C y se trató con alcohol alílico (23,8 ml) y DBU (9,1 ml, 61 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 2,5 h y a 20°C durante 1,75 h. La mezcla de reacción se

20

inactivó con ácido cítrico ac. al 3% (100 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con carbonato ácido sódico saturado y salmuera. Después del secado y la evaporación a sequedad, el residuo se trituró con éter de petróleo (p.e. 40-60°C), dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (41 g); EMEN m/z 832,6 $[M+H]^+$.

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



El **Intermedio 22b** (41 g, 49,2 mmol) en piridina seca (150 ml) en atmósfera de argón se trató gota a gota con clorotrimetilsilano (50 ml). La reacción se agitó a 20°C durante 6 h y se dejó a 4°C durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se recogió en metanol (200 ml).

Después de 80 min a 20°C, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida y el residuo se recogió en éter dietílico y se lavó con NaHCO_3 saturado. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad a presión reducida. Se añadió tolueno (dos porciones de 500 ml) y se evaporó a presión reducida, dando el **compuesto del título** bruto en forma

de un sólido de color crema (41 g). A una solución de este material en piridina
seca (100 ml) se le añadió clorotrimetilsilano (30,0 ml). Después de 1,5 h, la
piridina se evaporó y el residuo se disolvió en tolueno y se re-evaporó. El sólido
resultante se repartió entre éter dietílico (150 ml) y una solución saturada de
5 bicarbonato sódico (se usó suficiente agua para garantizar un pH extremo = 9).
La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (150 ml) y los extractos orgánicos
combinados se lavaron con agua (150 ml) y salmuera (150 ml). El secado
sobre sulfato sódico y la evaporación produjeron 46 g (94%) de un sólido
blanco. La cristalización en acetonitrilo (10,5 g de 100 ml) dio 5,2 g (50%) de un
10 sólido blanco; EMEN m/z 990,7 $[M+H]^+$.

d) 4"-O-Alil-6-O-metil-eritromicina A

El **Intermedio 22c** (15,0 g, 15,2 mmol) en THF seco (100 ml) en
atmósfera de argón se trató con *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0,36 g) y la
mezcla resultante calentó a reflujo durante 1,5 h. Se añadió carbonato de alil-*t*-
15 butilo (5 ml) (F. Houlihan *et al*, *Can. J. Chem.* 1985, 63, 153) y el calentamiento
se continuó durante 3,75 h más. Después de enfriar y reposar durante una
noche a 20°C, el THF se evaporó y el residuo pardo oscuro se recogió en 40/60
de éter de petróleo (100 ml). La solución se trató con carbono, se filtró y se
evaporó. Después, el sólido se recogió en acetonitrilo, se re-evaporó y se secó
20 al vacío durante una noche, produciendo 15,89 g. El producto se disolvió en
acetonitrilo (25 ml) y ácido acético acuoso al 10% (130 ml). Después de agitar a
20°C durante 6 h, se añadió éter dietílico (50 ml) y las fases se separaron, la
fase orgánica se extrajo con agua y los extractos acuosos combinados se
hicieron básicos mediante la adición de carbonato potásico. El producto
25 orgánico se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), se secó y se evaporó, dando el

compuesto del título en forma de un sólido (11,5 g); EMEN m/z 946,7 $[M+H]^+$.

Intermedio 23: 4"-O-(2-oxoetil)-6-O-metil-eritromicina A

El Intermedio 22 (95,8 g, 121 mmol) en DCM (1 l) y metanol se enfrió a -78°C y se añadió TFA (18 ml). Se burbujeó oxígeno ozonizado hasta que se desarrolló un color azul (1,25 h). Se burbujeó argón a través de la mezcla para retirar el ozono y después se añadieron sulfuro de dimetilo (35 ml) y trietilamina (50,4 ml). La reacción se agitó a -78°C durante 30 min y después se retiró del baño de refrigeración. Después de 0,5 h, la reacción se calentó a 0°C en un baño de agua y se agitó durante a 0,5 h más.

La mezcla de reacción se lavó con agua (500 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en tolueno y se evaporó tres veces, dando el **compuesto del título** (103,7 g) que se usó sin purificación; EN m/z 822,7 $[M+MeOH+H]^+$, 834,6 $[M+HCO_2]^+$.

Intermedio 24: 6-(3-Metilaminopropil)-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxilato de etilo

a) 3-(Dimetilamino)-2-(2-fluoro-5-yodobenzoil)-2-propenoato de etilo

Una suspensión agitada de ácido 2-fluoro-5-yodobenzoico (99,7 g) en DCM (1 l) a 20°C se trató con cloruro de oxalilo (49,8 ml) y DMF (0,5 ml). Después de 3 h, se añadió más DMF (0,1 ml). Después de 2 h más, la solución transparente se evaporó y se re-evaporó en tolueno (3 x 200 ml). El cloruro de ácido se re-disolvió en tolueno (1,5 l) y se trató con trietilamina (79,2 ml) y 3-(dimetilamino)acrilato de etilo (65,3 g). Después de agitar durante 2,5 h a 90°C, la mezcla se filtró y se evaporó. El residuo se redisolvió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de carbonato ácido sódico (2 x), agua y salmuera saturada, se secó ($MgSO_4$) y se trató con carbono decolorante durante 0,5 h.

La mezcla se filtró, se evaporó, se redisolvió en éter dietílico y se dejó cristalizar. El sólido se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó, dando el **compuesto del título** (91,2 g). Después de la concentración y el sembrado se obtuvo un segundo cultivo (9,0 g); IQPA m/z 391,9 $[M+H]^+$.

5 **b) 1-(Dimetilamino)-6-yodo-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxilato de etilo**

Una suspensión agitada del **Intermedio 24a** (50 g) en EtOH (500 ml) se trató con 1,1-dimetilhidrazina (10,7 ml). Después de agitar durante 2,5 h, la solución transparente se evaporó. El residuo se disolvió en DMF (500 ml), se
10 trató con carbonato potásico (26,5 g) y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. Después de enfriar a 20°C, la mezcla se vertió en agua que contenía exceso de ácido cítrico y el sólido se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó, dando el **compuesto del título** (48,07 g); IQPA m/z 387,0 $[M+H]^+$.

15 **c) 6-(3-*t*-Butoxicarbonilmetilaminopropin-1-il)-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxilato de etilo**

Una mezcla agitada del **Intermedio 24b** (48,07 g) y yoduro de cobre (I) (2,36 g) en trietilamina (510 ml) y MeCN (1 l) se desgasificó y se cubrió con argón. Después de 15 min, se añadieron *N-t*-butoxicarbonil-*N*-metilpropargilamina (31,72 g) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,8 g).
20 Después de 1,5 h, la mezcla se evaporó y se redisolvió en DCM. La solución se lavó con una solución saturada de carbonato ácido sódico (2 x), agua y salmuera saturada, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se trituró con éter dietílico. El sólido se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó, después se hirvió en EtOAc, se filtró y la solución se diluyó con éter dietílico y
25 se dejó cristalizar, dando el **compuesto del título** (13,88 g). El sólido insoluble

en EtOAc caliente y las aguas madre evaporadas se combinaron y se hirvieron en etanol con carbono decolorante. La mezcla caliente se filtró y se evaporó, dando más del **compuesto del título** (32,57 g); EMEN m/z 428,3 $[M+H]^+$.

d) 6-(3-*t*-Butoxicarbonilmetilaminopropil)-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxilato de etilo

Una solución del **Intermedio 24c** (32,57 g) en DCM (300 ml) se trató con Pd al 10%/C (2 g) y se agitó durante 1 min. El catalizador se retiró por filtración y se reemplazó por otro reciente (2 g). La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente y a presión durante una noche, se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con éter. El sólido se retiró por filtración, se lavó con éter y se secó, dando el **compuesto del título** (26,33 g). La solución de éter se evaporó, se redisolvió en EtOH y se trató con carbono decolorante. La filtración, la evaporación y la trituración con éter dietílico dieron un segundo cultivo (3,96 g); EMEN m/z 432,2 $[M+H]^+$.

e) 6-(3-Metilaminopropil)-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxilato de etilo

Una solución agitada del **Intermedio 24d** (30,29 g) en DCM (120 ml) se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (120 ml). Después de 1 h, la mezcla se evaporó y el residuo se repartió entre DCM y una solución al 10% de K_2CO_3 . La solución de DCM se recogió, se lavó con salmuera saturada, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El sólido gomoso se trituró con éter dietílico y se diluyó en porciones con petróleo claro 40-60. El sólido se retiró por filtración, se lavó con petróleo claro 40-60 y se secó, produciendo el **compuesto del título** (19 g); EMEN m/z 332,1 $[M+H]^+$.

25 Intermedio 25: Clorhidrato del ácido 7-(3-aminopropoxi)-1-dimetilamino-4-

oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

247

a) **7-(3-*t*-Butoxicarbonilaminopropoxi)-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxilato de etilo**

Una mezcla agitada del **Intermedio 12c** (1,07 g), 3-
5 hidroxipropilcarbamato de *t*-butilo (0,75 g) y trifenilfosfina (1,32 g) en THF seco (20 ml) en atmósfera de argón se trató con diisopropilazodicarboxilato (0,98 ml) y se agitó durante una noche. La solución se evaporó a presión reducida y el residuo se redisolvió en EtOAc, se lavó con una solución al 5% de carbonato sódico (2 x) y agua (2 x), se secó (Na₂SO₄), se evaporó a presión reducida y se
10 sometió a cromatografía ultrarrápida (gel del sílice, EtOAc del 30 al 50% en DCM y después metanol al 5% en DCM), dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (1,54 g); IQPA *m/z* 434,1 [M+H]⁺.

b) **Ácido 7-(3-*t*-butoxicarbonilaminopropoxi)-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico**

15 El **Intermedio 25a** (1,53 g) se suspendió en metanol (10 ml) y se trató con hidróxido sódico acuoso 1 M (5,3 ml). La mezcla se agitó durante una noche. La solución se evaporó a bajo volumen a presión reducida y se acidificó con ácido cítrico al 5%. El sólido se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (1,4 g);
20 IQPA *m/z* 406,1 [M+H]⁺.

c) **Ácido 7-(3-aminopropoxi)-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico**

Una solución del **Intermedio 25b** (1,4 g) en DCM (10 ml) se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml). Después de 2 h, el sólido se retiró por filtración,
25 se lavó con acetona y se secó, dando el **compuesto del título** en forma de un

sólido blanco (1,16 g); IQPA m/z 306,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 26: Trifluoroacetato del ácido 6-[3-(2-amino-etoxi)-propil]-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

a) Éster terc-butílico del ácido (2-prop-2-iniloxi-etil)-carbámico

5 A una solución de éster terc-butílico del ácido (2-hidroxi-etil)-carbámico (1,56 g) en DCM (25 ml) se le añadió cloruro de benciltrimetilamonio (0,18 g). A esta solución se le añadieron NaOH acuoso al 50% (30 g) y bromuro de propargilo (1,05 ml de una solución al 80% en tolueno) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 h. Las fases se diluyeron y se
10 separaron; la fase orgánica se lavó con agua (2 x 15 ml), se secó y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, metanol al 0-5% en DCM), dando el **compuesto del título** en forma de un aceite naranja pálido (1,53 g); EMEN m/z 222,4 $[M+Na]^+$.

b) Éster etílico del ácido 6-[3-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-prop-1-inil]-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

15 El **Intermedio 1c** (0,79 g) y yoduro de cobre (I) (0,020 g) se suspendieron en una mezcla de CH_3CN (30 ml) y trietilamina (6 ml); la suspensión se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 30 min. Se añadieron **Intermedio 26a** (0,73 g) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,046 g) en
20 atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 2 h, los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se extrajo con ácido cítrico acuoso al 20% (2 x 15 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, metanol al 0-2% en DCM), dando el **compuesto del título** (0,93
25 g); EMEN m/z 458,6 $[M+H]^+$.

248

c) **Éster etílico del ácido 6-[3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etoxi)-propil]-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico**

El **Intermedio 26b** (0,93 g) se disolvió en DCM (25 ml) y se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,10 g). La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente a 137,895 kPa (20 psi) de hidrógeno durante 2 h. El catalizador se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida, dando el **compuesto del título** (0,93 g); EMEN m/z 462,1 $[M+H]^+$.

d) **Ácido 6-[3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etoxi)-propil]-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico**

Una solución del **Intermedio 26c** (0,93 g) e hidróxido potásico (0,57 g) en una mezcla de dioxano (25 ml) y agua (5 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El dioxano se retiró a presión reducida y la solución acuosa se acidificó y se extrajo con DCM (2 x 15 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó a presión reducida, dando el **compuesto del título** (0,90 g) en forma de un sólido blanco; EMEN m/z 434,2 $[M+H]^+$.

e) **Trifluoroacetato del ácido 6-[3-(2-amino-etoxi)-propil]-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico**

Una solución del **Intermedio 26d** (0,9 g) en DCM (5 ml) se trató con TFA (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida; el residuo se re-evaporó en DCM (2 x) y se trituroó con éter isopropílico, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido (0,75 g); EMEN m/z 334,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 27: Trifluoroacetato del ácido 6-[2-(2-amino-etoxi)-etilsulfanil]-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

a) **Éster *terc*-butílico del ácido [2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-carbámico**

250

A una solución de 2-(2-amino-etoxi)-etanol (5,00 g) en agua (35 ml) a 0°C se le añadió hidróxido potásico (2,93 g). A esta mezcla mantenida a 0°C se le añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (11,40 g) en dioxano (17 ml). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h y después
5 durante 4 h a temperatura ambiente. El dioxano se evaporó a presión reducida y la solución acuosa se extrajo con DCM (2 x 25 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, de 40/60 a 60/40 de EtOAc/éter de petróleo), dando el **compuesto del título** (8,50 g); EMEN m/z 205,3 $[M+H]^+$.

10 **b) 2-(2-*terc*-Butoxicarbonilamino-etoxi)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico**

El **Intermedio 27a** (7,39 g) se disolvió en DCM (75 ml) y a la solución se le añadieron trietilamina (5,00 ml) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (6,87 g) a 0°C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La
15 suspensión se retiró por filtración y la fase orgánica se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, de 20/80 a 40/60 de EtOAc/éter de petróleo), dando el **compuesto del título** (11,25 g); EMEN m/z 360,4 $[M+H]^+$.

20 **c) S-[2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etoxi)-etil] éster del ácido tioacético**

A una solución del **Intermedio 27b** (11,69 g) en acetona (250 ml) se le añadió tioacetato potásico (7,42 g); la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2 h. El sólido se filtró y se lavó con acetona. La solución se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por filtración sobre una capa corta de
25 sílice (20/80 de EtOAc/éter de petróleo) para obtener el **compuesto del título**

(6,85 g); EMEN m/z 264,4 $[M+H]^+$.

d) **Ácido 6-[2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etoxi)-etilsulfanil]-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico**

Una suspensión del **Intermedio 1c** (0,70 g), el **Intermedio 27c** (0,48 g),
5 yoduro de cobre (I) (0,020 g), carbonato potásico (0,51 g) y etilenglicol (0,21 ml)
en etanol absoluto (10 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 0,5 h.
Después, la mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120°C
durante 1 h con irradiación de microondas. La mezcla se acidificó con ácido
cítrico acuoso al 20% y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó y se
10 evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (gel de
sílice, metanol al 0-10% en DCM). El residuo, que aún contenía dímero de
disulfuro del **Intermedio 27c**, se disolvió en una mezcla de DCM/trietilamina y
se agitó durante una noche en presencia de tiofenol soportado por polímero. El
polímero se filtró y los disolventes removed a presión reducida, dando el
15 **compuesto del título** (0,60 g); EMEN m/z 452,1 $[M+H]^+$.

e) **Trifluoroacetato del ácido 6-[2-(2-amino-etoxi)-etilsulfanil]-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico**

Una solución del **Intermedio 27d** (0,60 g) en DCM (5 ml) se trató con
TFA (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se
20 evaporó a presión reducida; el residuo se re-evaporó en DCM (2 x) y se trituro
con éter isopropílico, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido
(0,42 g); EMEN m/z 352,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 28: 2'-O-Acetil-4''-O-(imidazol-1-il-carbonil)-eritromicina A-(9E)-O-metiloxima

25 A una solución del **Intermedio 5a** (0,50 g) en THF seco (20 ml) se le

añadieron 4-dimetilaminopiridina (0,38 g) y carbonildiimidazol (0,50 g); la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 6 h. A la solución se le añadieron EtOAc y KH_2PO_4 acuoso al 5% (50 ml cada uno) y las fases se separaron. La fase orgánica se secó y se evaporó a presión reducida, dando el **compuesto del título** (0,50 g) en forma de una espuma blanca; EMEN m/z 899,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 29: 2'-O-Acetil-4''-O-(imidazol-1-il-carbonil)-eritromicina A-(9E)-O-metoximetiloxima

A una solución del **Intermedio 21a** (1,10 g) en THF seco (40 ml) se le añadieron 4-dimetilaminopiridina (0,80 g) y carbonildiimidazol (1,10 g); la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 6 h. A la solución se le añadieron EtOAc y KH_2PO_4 acuoso al 5% (100 ml cada uno) y las fases se separaron. La fase orgánica se secó y se evaporó a presión reducida, dando el **compuesto del título** (1,10 g) en forma de una espuma blanca; EMEN m/z 929,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 30: 2'-O-Acetil-4''-O-(imidazol-1-il-carbonil)-(9S)-9-O,11-O-etiliden-9-dihidroeritromicina A

a) 2'-O-Acetil-(9S)-9-O,11-O-etiliden-9-dihidroeritromicina A

A una solución de (9S)-9-O,11-O-etiliden-9-dihidroeritromicina A (0,95 g) en DCM (30 ml) se le añadió NaHCO_3 (0,16 g) seguido de anhídrido acético (0,18 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO_3 acuoso al 5%. La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó a presión reducida, produciendo el **compuesto del título** (1,0 g) en forma de un sólido; EMEN m/z 804,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) 2'-O-Acetil-4''-O-(imidazol-1-il-carbonil)-(9S)-9-O,11-O-etiliden-9-

dihidroeritromicina A

253

A una solución del **Intermedio 30a** (1,0 g) en THF seco (30 ml) se le añadieron 4-dimetilaminopiridina (0,80 g) y carbonildiimidazol (1,0 g); la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 5 6 h. A la solución se le añadieron EtOAc y KH_2PO_4 acuoso al 5% (100 ml cada uno) y las fases se separaron. La fase orgánica se secó y se evaporó a presión reducida, dando el **compuesto del título** (1,10 g) en forma de una espuma blanca; EMEN m/z 898,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Intermedio 31: 2'-O-Acetil-4''-O-(imidazol-1-il-carbonil)-eritromicina A-9-O-(1-metoxi-1-metiletil)-oxima**

a) **2'-O-Acetil-eritromicina A-9-O-(1-metoxi-1-metiletil)-oxima**

A una solución de eritromicina A-9-O-(1-metoxi-1-metiletil)-oxima (0,86 g) en DCM (15 ml) se le añadió NaHCO_3 (0,13 g) seguido de anhídrido acético (0,15 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la 15 mezcla se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO_3 acuoso al 5%. La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó a presión reducida, produciendo el **compuesto del título** (0,90 g) en forma de un sólido; EMEN m/z 863,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) **2'-O-Acetil-4''-O-(imidazol-1-il-carbonil)-eritromicina A-(9E)-O-(1-metoxi-1-metiletil)-oxima**

20 A una solución del **Intermedio 31a** (0,90 g) en THF seco (25 ml) se le añadieron 4-dimetilaminopiridina (0,70 g) y carbonildiimidazol (0,90 g); la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 6 h. A la solución se le añadieron EtOAc y KH_2PO_4 acuoso al 5% (100 ml cada uno) y las fases se separaron. La fase orgánica se secó y se evaporó a 25 presión reducida, dando el **compuesto del título** (0,95 g) en forma de una

espuma blanca; EMEN m/z 957,4 $[M+H]^+$.

Intermedio 32: 2'-O-Acetil-4''-O-(imidazol-1-il-carbonil)-eritromicina A-(9E)-O-(2-dietilaminoetil)-oxima

a) 2'-O-Acetil-eritromicina A-(9E)-O-(2-dietilaminoetil)-oxima

5 A una solución de eritromicina A-(9E)-O-(2-dietilaminoetil)-oxima (4,05 g) en DCM (50 ml) se le añadió NaHCO_3 (0,60 g) seguido de anhídrido acético (0,68 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO_3 acuoso al 5%. La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó a presión reducida, produciendo el

10 **compuesto del título** (4,1 g) en forma de un sólido; EMEN m/z 890,3 $[M+H]^+$.

b) 2'-O-Acetil-4''-O-(imidazol-1-il-carbonil)-eritromicina A-(9E)-O-(2-dietilaminoetil)-oxima

A una solución del **Intermedio 32a** (3,7 g) en THF seco (125 ml) se le añadieron 4-dimetilaminopiridina (2,54 g) y carbonildiimidazol (3,37 g); la

15 mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 6 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (150 ml) y se extrajo con KH_2PO_4 acuoso al 5% (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó a presión reducida, dando el

20 **compuesto del título** (4,1 g) en forma de una espuma blanca; EMEN m/z 984,3 $[M+H]^+$.

Intermedio 33: 2'-O-Acetil-4''-O-(imidazol-1-il-carbonil)-eritromicina A-(9E)-O-cianometiloxima

a) Eritromicina A-(9E)-O-cianometiloxima

A una solución de eritromicina A-(9E)-oxima (3,0 g) en THF seco (120

25 ml) se le añadió una solución de hidróxido de tetrabutilamonio 1 M en metanol

(4,4 ml) a temperatura ambiente. Después de 5 min, se añadió gota a gota cloroacetonitrilo (0,38 ml) y la mezcla resultante se calentó a 50°C durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en éter dietílico y se extrajo con salmuera (3 x 75 ml); la fase orgánica se secó y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0-3% de 9/1 de metanol/amoniaco 20 M en DCM), dando el **compuesto del título** (2,27 g) en forma de un sólido; EMEN m/z 788,4 $[M+H]^+$.

b) 2'-O-Acetil-eritromicina A-(9E)-O-cianometiloxima

A una solución del **Intermedio 33a** (2,24 g) en DCM (50 ml) se le añadió NaHCO_3 (0,36 g) seguido de anhídrido acético (0,40 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO_3 acuoso al 5%. La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó a presión reducida, produciendo el **compuesto del título** (2,35 g) en forma de un sólido; EMEN m/z 830,4 $[M+H]^+$.

c) 2'-O-Acetil-4''-O-(imidazol-1-il-carbonil)-eritromicina A-(9E)-O-cianometiloxima

A una solución del **Intermedio 33b** (2,35 g) en THF seco (90 ml) se le añadieron 4-dimetilaminopiridina (1,73 g) y carbonildiimidazol (2,30 g); la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 6 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (150 ml) y se extrajo con KH_2PO_4 acuoso al 5% (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó a presión reducida, dando el **compuesto del título** (2,65 g) en forma de una espuma blanca; EMEN m/z 924,4 $[M+H]^+$.

Intermedio 34: 4''-O-Propenoil-eritromicina A-(9E)-O-2-(N-morfolino)etiloxima

256

a) **Eritromicina A-(9E)-O-2-(N-morfolino)etiloxima**

A una suspensión agitada de hidruro sódico (0,80 g de una dispersión al 60% en aceite equivalente a 20 mmol) en DMF seca (20 ml) se le añadió una solución de eritromicina A (9E)-oxima (7,49 g, 10 mmol) en DMF seca (40 ml). Después de que cesara el desprendimiento de hidrógeno, se añadió en una porción clorhidrato 2-(N-morfolino)cloroetano (1,72 g, 9,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 1,5 h, se enfrió y se dejó en reposo durante una noche a temperatura ambiente. La inactivación con agua (100 ml) dio un precipitado blanco que se filtró y se secó, produciendo el **compuesto del título** (5,39 g); EMEN m/z 862,7 $[M+H]^+$.

b) **2'-O-Acetil-eritromicina A-(9E)-O-2-(N-morfolin)etiloxima**

Una solución del **Intermedio 34a** (0,29 g, 0,336 mmol) disuelto en DCM (5 ml) se trató con anhídrido acético (57,5 μ l, 0,422 mmol). Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre DCM (25 ml) y agua. La mezcla se hizo alcalina, a pH 9, con hidróxido sódico 2 M. La fase orgánica se separó, se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida, produciendo el **compuesto del título** (0,285 g); $\square_H$ (400 MHz; CD₃OD) *inter alia* 2,03 (3H, s); EMEN m/z 453,1 $[M+2H]^{++}$.

c) **2'-O-Acetil-4''-O-propenoil-eritromicina A-(9E)-O-2-(N-morfolin)etiloxima**

Una solución del **Intermedio 34b** (0,253 g, 0,28 mmol) disuelto en tolueno (5 ml) y trietilamina (0,1 ml, 0,72 mmol) se trató con cloruro de 3-cloropropionilo (0,033 ml, 0,35 mmol). Después de agitar a temperatura

ambiente durante 16 h, se añadieron trietilamina (0,2 ml, 1,44 mmol) y cloruro de cloropropionilo (0,066 ml, 0,7 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h más. La mezcla se inactivó con carbonato ácido sódico saturado y la fase orgánica se separó, se secó y se evaporó a presión reducida, produciendo el producto
 5 bruto. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de MeOH/NH₃ 0,880) al 0-7% en DCM dio el **compuesto del título** (0,048 g); δ_H (400 MHz; CD₃OD) *inter alia* 2,03 (3H, s), 5,96 (1H, d x d, J = 10,4 y 1,6 Hz), 6,18 (1H, d x d, J = 17,2 y 10,4 Hz), 6,42 (1H, d x d, J = 17,2 y 1,6 Hz); EMEN *m/z* 958,7 [M+H]⁺.

10 **d) 4''-O-Propenoil-eritromicina A-(9E)-O-2-(N-morfolino)etiloxima**

Una solución del **Intermedio 34c** (0,048 g, 0,05 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a 50°C durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,043 g); EMEN *m/z* 916,8 [M+H]⁺.

15 **Intermedio 35: 11,12-Carbonato de 2'-O-acetil-4''-O-alil-azitromicina**

Se trató 11,12-carbonato de 2'-O-acetil-azitromicin- (67,82 g, 83 mmol) en THF seco (600 ml) con carbonato de alil-*t*-butilo (50 g, 0,315 mol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (1,5 g 1,3 mmol). La mezcla resultante se calentó a 75°C en atmósfera de argón. Después de 16 h, la reacción se enfrió,
 20 se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con (9:1 de MeOH/NH₃ 0,880) al 0-10% en DCM dio el **compuesto del título** (48 g); EMEN *m/z* 857,7 [M+H]⁺.

Intermedio 36: 4''-O-Propenoil-eritromicina A-(9E)-O-2-(N,N-dietilamino)etiloxima

25 **a) Eritromicina A-(9E)-O-2-(N,N-dietilamino)etiloxima**

258

A una solución de eritromicina A (9E)-O-oxima (2,5 g, 3,33 mmol) en THF (25 ml) y agua (5 gotas) se le añadieron clorhidrato de cloruro de 2-N,N-dietilaminoetilo (1,14 g, 6,66 mmol) y carbonato sódico (1,4 g, 13,3 mmol). Después de calentar a reflujo durante 24 h, la mezcla se enfrió y se repartió
5 entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a presión reducida, produciendo un sólido amarillo pálido. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de MeOH/NH₃ 0,880) al 0-7% en DCM dio el **compuesto del título** (0,52 g); EMEN *m/z* 848,9 [M+H]⁺.

10 **b) 2'-O-Acetil-eritromicina A-(9E)-O-2-(N,N-dietilamino)etiloxima**

A una solución del **Intermedio 36a** (0,52 g, 0,61 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió anhídrido acético (0,078 ml, 0,766 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 14 h, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con una solución 2 M de hidróxido sódico. La fase orgánica se separó, se secó y se
15 evaporó a presión reducida, produciendo el **compuesto del título** (0,575 g); EMEN *m/z* 890,9 [M+H]⁺.

c) 2'-O-Acetil-4"-propenil-eritromicina **A-(9E)-O-2-(N,N-dietilamino)etiloxima**

Una solución del **Intermedio 36b** (0,185 g, 0,21 mmol) disuelto en
20 tolueno (8 ml) y trietilamina (0,087 ml, 0,62 mmol) se trató con cloruro de 3-cloropropionilo (0,03 ml, 0,312 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, se añadieron trietilamina (0,087 ml, 0,62 mmol) y cloruro de cloropropionilo (0,03 µl, 0,132 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h más. La mezcla se inactivó con carbonato ácido sódico saturado y la fase
25 orgánica se separó, se secó y se evaporó a presión reducida, produciendo el

producto bruto. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de MeOH/NH₃ 0,880) al 0-10% en DCM dio el **compuesto del título** (0,196 g); EMEN m/z 944,8 [M+H]⁺.

d) 4''-Propenil-eritromicina A-(9E)-O-2-(N,N-dietilamino)etiloxima

- 5 Una solución del **Intermedio 36c** (0,21 g, 0,22 mmol) en metanol (15 ml) se agitó a 55°C. Después de 16 h, la mezcla se evaporó a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-11% (9:1 de MeOH/NH₃ 0,880) en DCM dio el **compuesto del título** (0,17 g); EMEN m/z 902,6 [M+H]⁺.

10 **Intermedio 37: Éster etílico del ácido 6-(3-(ciclopropilamino)prop-1-il)-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-quinolin-3-carboxílico**

a) Éster etílico del ácido 6-(3-hidroxiopropin-1-il)-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-quinolin-3-carboxílico

- El **Intermedio 1c** (15,0 g) y yoduro de cobre (I) (0,74 g) en acetonitrilo seco (300 ml) y trietilamina (250 ml) se desgasificaron y se cubrieron con argón. Se añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,87 g) y alcohol de propargilo (3,4 ml). La mezcla se agitó en atmósfera de argón durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se trituró con EtOAc. El sólido material se retiró por filtración, se lavó con EtOAc y se secó, después se
15 recogió en etanol y DCM y se agitó con carbono durante 30 min. La solución filtrada se evaporó a presión reducida, produciendo el **compuesto del título** en forma de un sólido (10,8 g); EMEN m/z 315,0 [M+H]⁺.

b) Éster etílico del ácido 6-(3-hidroxioprop-1-il)-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-quinolin-3-carboxílico

- 25 El **Intermedio 37a** (10,8 g) en DCM (500 ml) se hidrogenó a 20°C y a 1

259

260

atm sobre paladio al 10% sobre carbono (1,0 g). Después de 16 h, el catalizador se retiró por filtración y se lavó bien con DCM. Los filtrados combinados se rehidrogenaron a 20°C y a 1 atm sobre paladio al 10% sobre carbono (1,0 g). Después de 20 h más, el catalizador se retiró por filtración y se lavó bien con DCM. Los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida y a sequedad, dando el **compuesto del título** (10,01 g); EMEN m/z 319,1 $[M+H]^+$.

c) Éster etílico del ácido 6-(3-oxoprop-1-il)-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-quinolin-3-carboxílico

Una solución agitada del cloruro de oxalilo (4,4 ml) en DCM (100 ml) a -78°C se trató con dimetilsulfóxido (4,47 ml) en DCM (10 ml). Después de 15 min, se añadió el **Intermedio 37b** (8,03 g) en DCM (10 ml) durante 5 min. La reacción se agitó a -78°C durante 1,5 h, después se añadió trietilamina (17,5 ml) y la reacción se calentó a 0°C. Se añadió salmuera y la fase orgánica se recogió, se lavó con más salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a presión reducida, dando el **compuesto del título** (8,1 g); δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 1,43 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,87 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,92 (6H, s), 3,09 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 4,41 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 7,55 (1H, dd, $J = 2,0$ y 8,8 Hz), 8,02 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,28 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,74 (1H, s), 9,84 (1H, t, $J = 1,1$ Hz).

d) Éster etílico del ácido 6-(3-(ciclopropilamino)prop-1-il)-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-quinolin-3-carboxílico

El **Intermedio 37b** (0,8 g) y ciclopropilamina (0,87 ml) en DCM (10 ml) se trataron con tamices moleculares 1 Å (1 g). Después de agitar durante 30 min, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,1 g) seguido después de 5 min de ácido acético (26 gotas). Después de 1 h, la solución se decantó de los

261
tamices, se lavó dos veces con carbonato ácido sódico saturado y con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de MeOH/NH_3 0,880) al 4-8% en DCM dio el **compuesto del título** (0,566 g); EMEN m/z 358,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 38: 4''-O-Alil-eritromicina A-(9E)-(cianometil)oxima

a) Eritromicina A-(9E)-(1-isopropoxiciclohex-1-il)oxima

Se trató clorhidrato de eritromicina (9E)-oxima (documento US2003/0023053A1) (10,2 g) en DCM (100 ml) a 5°C con 1,1-diisopropoxiciclohexano (15,1 ml) y bromuro piridinio (0,05 g). Después de 15 min, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó durante 1 h más. La solución se lavó con carbonato ácido sódico ac. al 5%, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a presión reducida. La cromatografía sobre sílice eluyendo con (9:1 de $\text{MeOH}/\text{amoniaco}$ 0,880) al 0-8% en DCM dio el **compuesto del título** en forma del una espuma blanca (9,76 g); EN m/z 889,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) 2'-O-Acetil-eritromicina A-(9E)-(1-isopropoxiciclohex-1-il)oxima

El Intermedio 38a (9,76 g) y carbonato ácido sódico (1,1 g) en DCM (100 ml) se trataron con anhídrido acético (1,24 ml). Después de agitar durante 24 h, la mezcla se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a presión reducida, dando el **compuesto del título** en forma del una espuma blanca (9,95 g); EN m/z 931,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

c) 11,12-Carbonato de 2'-O-acetil-eritromicina A-(9E)-(1-isopropoxiciclohex-1-il)oxima

El Intermedio 38b (9,95 g) y piridina (8,63 ml) en DCM (100 ml) a 0°C se trataron gota a gota con una solución del trifosgeno (3,18 g) en DCM (20

262

ml). Después de 1 h, la mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con carbonato ácido sódico ac. saturado y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en MeOH/Tolueno y se evaporó a presión reducida para retirar la piridina. La

- 5 cromatografía sobre sílice eluyendo con (9:1 de MeOH/amoniaco 0,880) al 0-10% en DCM dio el **compuesto del título** en forma de una espuma blanca (8,87 g); EN m/z 957,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

d) 11,12-Carbonato de 2'-O-acetil-4"-O-alil-eritromicina A-(9E)-(1-isopropoxiciclohex-1-il)oxima

- 10 El **Intermedio 38c** (9,87 g), carbonato de alil-*t*-butilo (2,45 g) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0,36 g) en THF (150 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de argón durante 1 h. Se añadieron más carbonato de alil-*t*-butilo (2,45 g) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0,36 g) y el reflujo se continuó. Después de 1 h más, la reacción se enfrió y se evaporó a presión reducida. La
- 15 cromatografía sobre sílice eluyendo con (9:1 de MeOH/amoniaco 0,880) al 0-7% en DCM dio el **compuesto del título** en forma de una espuma blanca (9,8 g); EN m/z 997,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

e) 11,12-Carbonato de 4"-O-alil-eritromicina A-(9E)-(1-isopropoxiciclohex-1-il)oxima

- 20 El **Intermedio 38d** (9,38 g) en metanol (200 ml) se calentó a 55°C durante 16 h. La reacción se enfrió y se evaporó a presión reducida. La cromatografía sobre sílice eluyendo con (9:1 de MeOH/amoniaco 0,880) al 2-8% en DCM dio el **compuesto del título** en forma de una espuma blanca (6,0 g); EN m/z 955,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 25 **f) 4"-O-Alil-eritromicina A-(9E)-(1-isopropoxiciclohex-1-il)oxima**

263

El **Intermedio 38e** (6,0 g) en acetonitrilo (200 ml) y carbonato potásico ac. al 10% (80 ml) se calentó a reflujo durante 12 h. Después de enfriar, el acetonitrilo se retiró por evaporación a presión reducida. La mezcla se diluyó con salmuera saturada y se extrajo con DCM. El extracto se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a presión reducida. La cromatografía sobre sílice eluyendo con (9:1 de MeOH/amoniaco 0,880) al 2-5% en DCM dio el **compuesto del título** en forma de una espuma blanca (4,59 g); EN m/z 929,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

g) 4''-O-Alil-eritromicina A-(9E)-oxima

El **Intermedio 38f** (4,58 g) en metanol (30 ml), agua (15 ml) y ácido fórmico (1,5 ml) se calentó a 40°C durante 4 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y carbonato ácido sódico ac. saturado. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a presión reducida. La cromatografía sobre sílice eluyendo con (9:1 de MeOH/amoniaco 0,880) al 3-8% en DCM dio el **compuesto del título** en forma de una espuma blanca (2,44 g); EN m/z 789,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

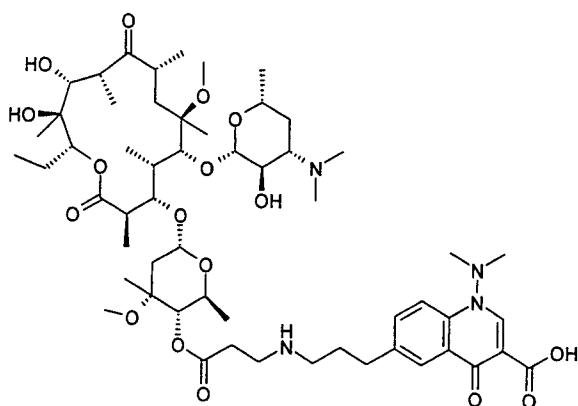
h) 4''-O-Alil-eritromicina A-(9E)-(cianometil)oxima

El **Intermedio 38 g** (2,44 g) y bromuro de tetrabutilamonio (0,1 g) en una mezcla agitada rápidamente de DCM (20 ml) y hidróxido sódico 2 M (10 ml) se añadió a cloroacetonitrilo (0,3 ml). Después de 2 h, las fases se separaron y la fase ac. se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron a presión reducida. La cromatografía sobre sílice eluyendo con (9:1 de MeOH/amoniaco 0,880) al 2-8% en DCM dio el **compuesto del título** en forma de una espuma blanca (2,12 g); EN m/z 828,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Ejemplo 1: 4''-O-{3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-

quinolinil)propilamino]propionil}-6-O-metil-eritromicina A

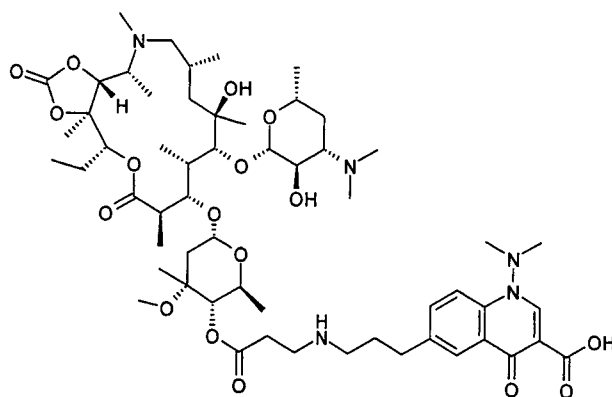
264



- Una mezcla del **Intermedio 8** (2,6 g) y el **Intermedio 1** (1,5 g) en DEMO (12 ml), agua (8 gotas) y trietilamina (1,92 ml) se calentó a 80°C durante 12 h.
- 5 La mezcla se concentró y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de metanol/NH₃ 0,880) al 0-14% en DCM, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido de color ante (2,2 g); δ_H (400 MHz; CDCl₃) 0,84 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,12 (18H, m), 1,19 (3H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,21 (3H, d, $J = 7,6$ Hz), 1,24 (1H, m), 1,38 (3H, s), 1,49 (1H, m), 1,60-1,73
- 10 (3H, m), 1,79-1,96 (5H, m), 2,33 (6H, s), 2,42 (1H, d, $J = 14,9$ Hz), 2,49-2,63 (4H, m), 2,68 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,85 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,90 (3H, m), 2,98 (6H, s), 3,00 (1H, m), 3,03 (3H, s), 3,18 (1H, s), 3,20 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 3,30 (3H, s), 3,40 (1H, ancho), 3,65 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 3,72 (1H, m), 3,76 (1H, s), 3,77 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 4,00 (1H, s), 4,34 (1H, m), 4,57 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 4,68 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 4,99 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 5,06 (1H, d, $J = 10,7$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,18 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,29 (1H, s), 9,03 (1H, s); EMEN m/z 1091,9 $[M+H]^+$.

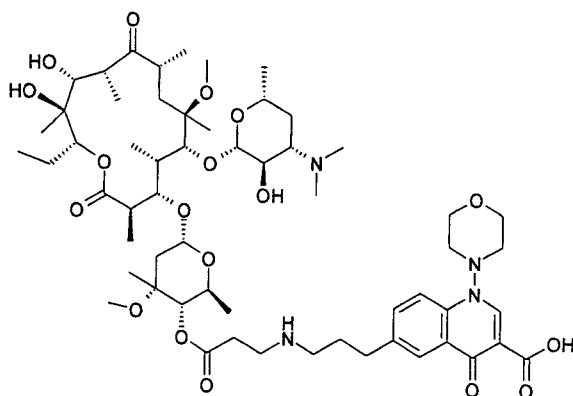
Ejemplo 2: 11,12-Carbonato de 4''-O-{3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-azitromicina

265



Una mezcla del **Intermedio 10** (0,083 g) y el **Intermedio 1** (0,049 g) en DEMO (0,5 ml), agua (1 gota) y trietilamina (0,03 ml) se calentó a 80°C durante 42 h. La mezcla se concentró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de MeOH/NH₃ 0,880) al 0-16% en DCM, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,073 g); EMEN *m/z* 1118,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 3: 4''-O-{3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-(morfolin-4-il)-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-6-O-metil-eritromicina A



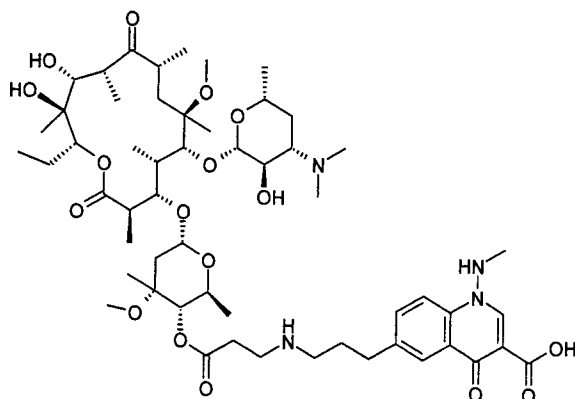
10

Una mezcla del **Intermedio 8** (0,080 g) y el **Intermedio 2** (0,055 g) en DEMO (0,5 ml), agua (1 gota) y trietilamina (0,03 ml) se calentó a 80°C durante 88 h. La mezcla se concentró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice

266

eluyendo con (9:1 de MeOH/NH₃ 0,880) al 0-20% en DCM. La purificación por HPLC preparativa automática dirigida a masas, seguido del secado por congelación en amoniaco acuoso diluido, dio el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,023 g); EMEN m/z 1133,9 [M+H]⁺.

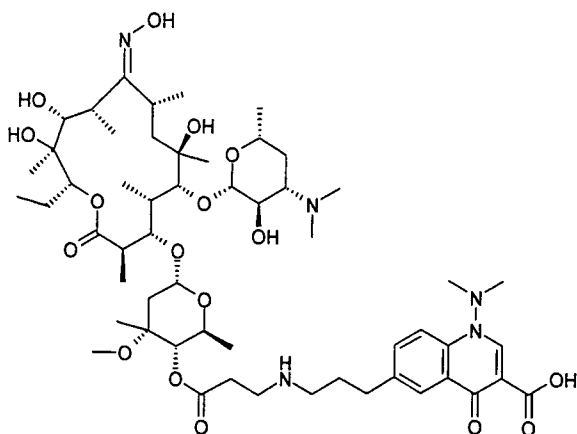
5 **Ejemplo 4: 4''-O-{3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-metilamino-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-6-O-metil-eritromicina A**



Una mezcla del **Intermedio 8** (0,080 g) y el **Intermedio 3** (0,059 g) en DEMO (0,5 ml), agua (1 gota) y trietilamina (0,03 ml) se calentó a 80°C durante 40 h. La mezcla se concentró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de MeOH/NH₃ 0,880) al 0-20% en DCM, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido de color ante (0,036 g); EMEN m/z 1077,9 [M+H]⁺.

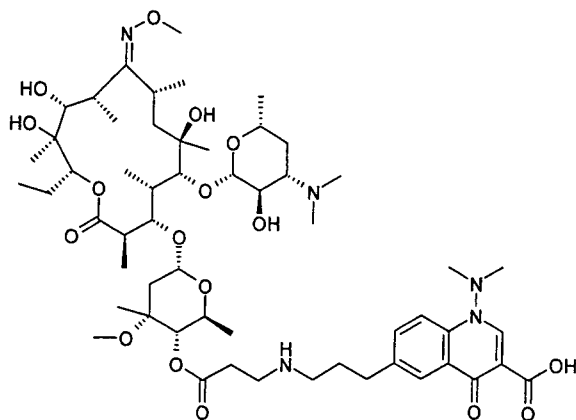
15 **Ejemplo 5: 4''-O-{3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-eritromicina A (9E)-oxima**

267



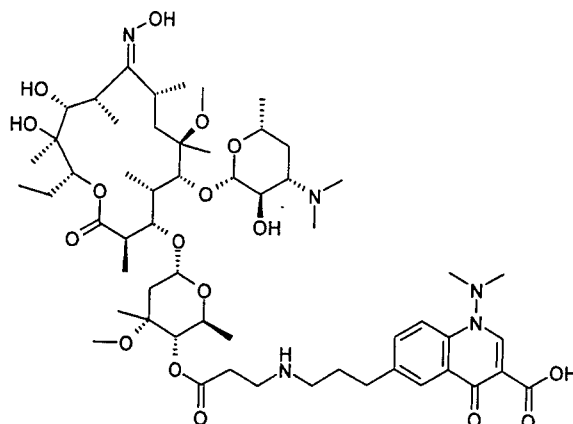
Usando un procedimiento similar al descrito en el **Ejemplo 1**, el **Intermedio 1** (0,09 g) y el **Intermedio 4** (0,148 g) dieron el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco; EMEN m/z 1092,8 $[M+H]^+$.

5 **Ejemplo 6: 4''-O-[3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]-eritromicina A (9E)-metoxima**



Usando un procedimiento similar al descrito en el **Ejemplo 1**, el **Intermedio 1** (0,09 g) y el **Intermedio 5** (0,150 g) dieron el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco; EMEN m/z 1106,9 $[M+H]^+$.

10 **Ejemplo 7: 4''-O-[3-[3-(3-Carboxi-1-dimetilamino-1,4-dihidro-4-oxo-6-quinolinil) propilamino]propionil]-6-O-metil-eritromicina A (9E)-oxima**



Usando un procedimiento similar al descrito en el **Ejemplo 1**, el **Intermedio 1** (0,07 g) y el **Intermedio 6** (0,14 g) dieron el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco; EMEN m/z 1108,0 $[M+H]^+$.

5 **Ejemplo 8: Sal lactobionato de 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-6-O-metil-eritromicina A**

Una solución de **Ejemplo 1** (2,26 g) en metanol (20 ml) se trató con una solución de ácido lactobiónico (0,74 g) en agua (200 ml) a aprox. 20°C. El metanol se evaporó a presión reducida y la fase acuosa se liofilizó, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco secado por congelación (2,7 g); EMEN m/z 1091,9 $[M+H]^+$. 1H (400 MHz; CD_3OD) *inter alia* 4,44 (1H, d, $J = 7,6$ Hz, lactobionato galactopiranosil1-H).

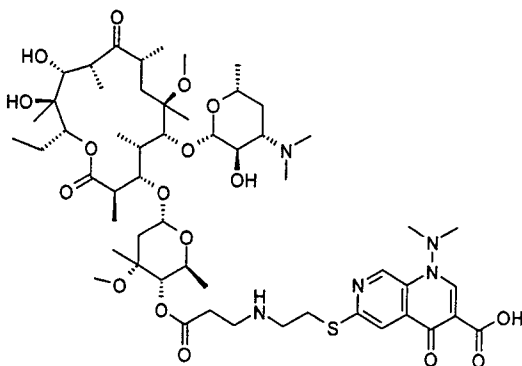
15 **Ejemplo 9: Sal citrato de 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-6-O-metil-eritromicina A**

Una solución de **Ejemplo 1** (1,09 g) en metanol (10 ml) se trató con ácido cítrico (192 mg). La solución se evaporó a presión reducida, dando el **compuesto del título** (1,28 g). Una porción (400 mg) de este sólido se disolvió en 1-propanol caliente (50 ml) y se dejó enfriar y cristalizar, dando el

compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,210 g); EMEN m/z 1091,9 $[M+H]^+$.

269

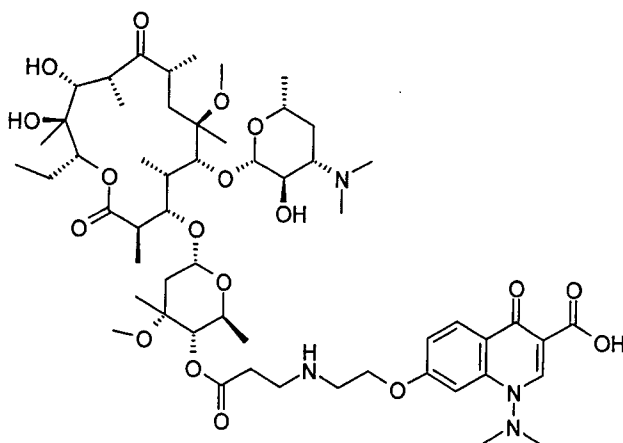
Ejemplo 10: 4''-O-{3-[2-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-[1.7]naftiridin-6-ilsulfanil)-etilamino]propionil}-6-O-metil-eritromicina A



5

Usando un procedimiento similar al descrito en el **Ejemplo 1**, el **Intermedio 8** (0,080 g) y el **Intermedio 11** (0,069 g) dieron el **compuesto del título** en forma de un sólido amarillo pálido (0,059 g); EMEN m/z 1111,0 $[M+H]^+$.

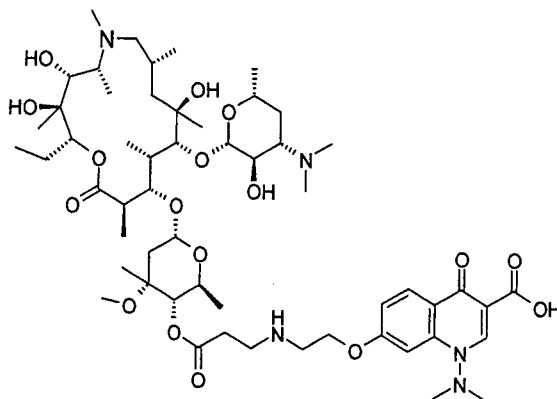
10 **Ejemplo 11: 4''-O-{3-[2-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-7-quinolinil)oxietilamino]propionil}-6-O-metil-eritromicina A**



Usando un procedimiento similar al descrito en el **Ejemplo 1**, el **Intermedio 8** (0,080 g) y el **Intermedio 12** (0,049 g) dieron el **compuesto del**

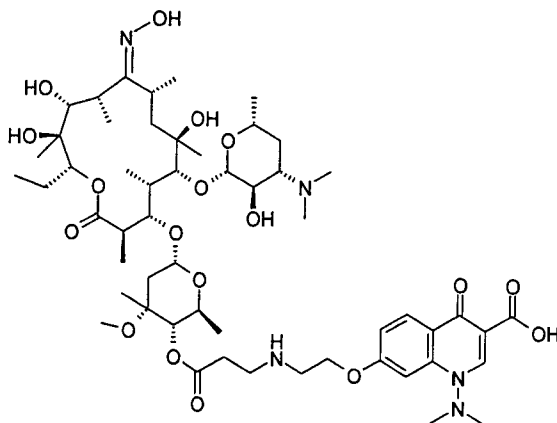
título en forma de un sólido blanco (0,064 g); EMEN m/z 1094,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12: 4''-O-{3-[2-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-7-quinolinil)oxietilamino]propionil}-azitromicina



- 5 Usando un procedimiento similar al descrito en el **Ejemplo 1**, el **Intermedio 13** (0,080 g) y el **Intermedio 12** (0,049 g) dieron el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,059 g); EMEN m/z 1095,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13: 4''-O-{3-[2-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-7-quinolinil)oxietilamino]propionil}-eritromicina A (9E)-oxima



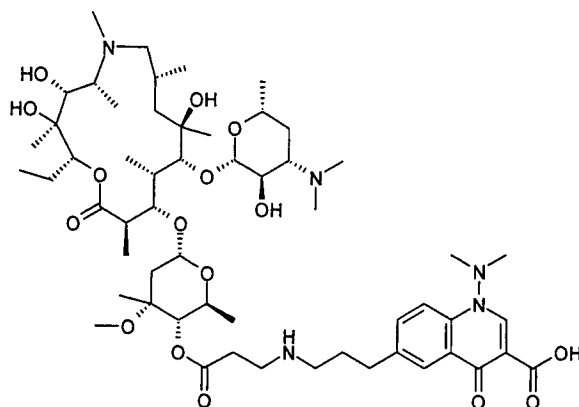
10

- Usando un procedimiento similar al descrito en el **Ejemplo 1**, el **Intermedio 4** (0,080 g) y el **Intermedio 12** (0,049 g) dieron el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco, (0,042 g), EMEN m/z 1094,9 $[M+H]^+$.

Ejemplo 14: 4''-O-{3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-

quinolinil)propilamino]propionil}-azitromicina

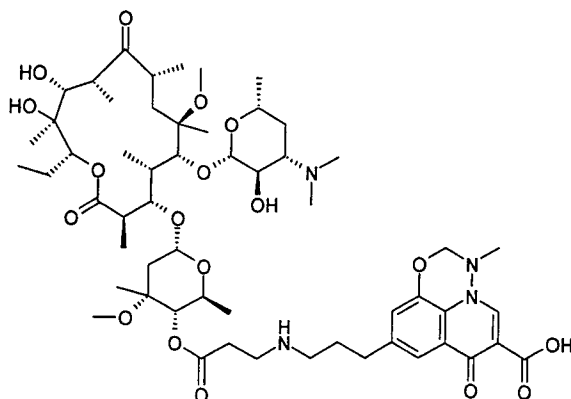
271



- Una mezcla del **Intermedio 13** (0,16 g) y el **Intermedio 1** (0,084 g) en dimetilsulfóxido (1,5 ml) y trietilamina (0,2 ml) se calentó a 80°C durante 20 h.
- 5 La mezcla se concentró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de metanol/amoniaco ac. 20 M) al 0-12% en DCM, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,123 g); EMEN m/z 1093,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 15: 4''-O-{3-[3-(6-Carboxi-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-

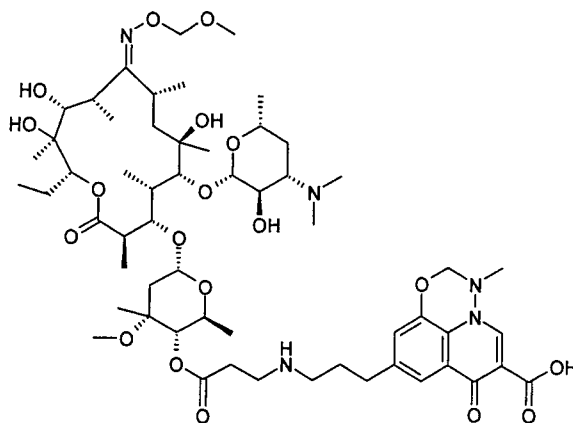
- 10 **[1.3.4]oxadiazino[6.5.4-i]quinolin-9-il)propilamino]propionil}-6-O-metil-eritromicina A**



- Una mezcla del **Intermedio 8** (0,128 g) y el **Intermedio 14** (0,068 g) en dimetilsulfóxido (1,5 ml) y trietilamina (0,15 ml) se calentó a 80°C durante 20 h.

La mezcla se concentró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de metanol/amoniaco ac. 20 M) al 0-12% en DCM, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,070 g); EMEN m/z 1105,9 $[M+H]^+$.

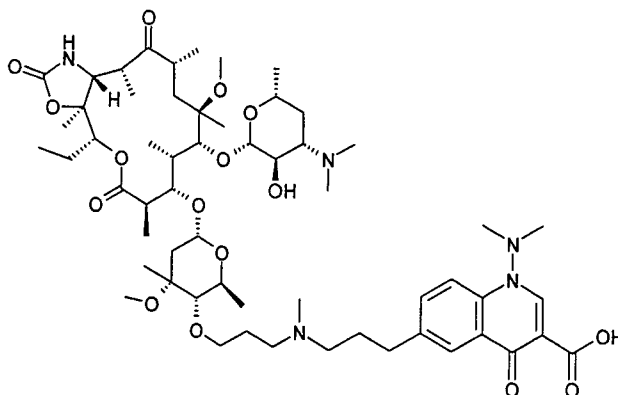
- 5 **Ejemplo 16: 4''-O-{3-[3-(6-Carboxi-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-[1.3.4]oxadiazino[6.5.4-*i*]quinolin-9-il)propilamino]propionil}-eritromicina A-(9*E*)-O-metoximetiloxima**



- Una mezcla del **Intermedio 21** (0,135 g) y el **Intermedio 14** (0,068 g) en dimetilsulfóxido (1,5 ml) y trietilamina (0,15 ml) se calentó a 80°C durante 20 h. La mezcla se concentró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de metanol/amoniaco ac. 20 M) al 0-12% en DCM, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,078 g); EMEN m/z 1151,0 $[M+H]^+$.

- 15 **Ejemplo 17: 11,12-carbamato de 4''-O-{3-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propil]-metilamino]-propil}-6-O-metil-11-desoxi-11-(*R*)-amino-eritromicina A**

273



a) 11,12-Carbonato de 2'-O-acetil-4''-O-aliloxycarbonil-6-O-metil-eritromicina A

Se disolvió 2'-O-acetil-6-O-metil-eritromicina A (31,56 g) en DCM (300 ml), se enfrió en un baño de hielo/sal y se añadió piridina (32 ml). A esta solución se añadió una solución del trifosgeno (10,69 g) en DCM (40 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -2°C. Después de agitar de -3°C a 4°C durante 4,75 h, se añadió gota a gota alcohol alílico (32 ml). Después de 5 min a 0°C, el baño de refrigeración se retiró y la agitación se continuó durante 1 h. Después, la mezcla se redujo en volumen, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (x 2), carbonato ácido sódico saturado (x 2) y salmuera (x 2), se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida. Este residuo se disolvió en EtOAc caliente/DCM, se redujo a bajo volumen (~45 ml) y el producto se dejó cristalizar. Después, se añadió éter dietílico y el sólido se retiró por filtración, lavando con más éter dietílico. Este sólido se secó a presión reducida, dando el **compuesto del título** en forma de un polvo blanquecino (28,5 g); EMEN *m/z* 900,5 [M+H]⁺. Se obtuvo otro producto a partir de las aguas madre, por cromatografía.

b) 11,12-Carbonato de 2'-O-acetil-4''-O-alil-6-O-metil-eritromicina A

El **Ejemplo 17a** (26,97 g) en THF (300 ml) se trató con

279
tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,809 g) y trifenilfosfina (0,184 g) a reflujo en atmósfera de argón. Después de 1,25 h, se añadió carbonato de *t*-butil-alilo (F. Houlihan *et al*, *Can. J. Chem.* 1985, 63, 153; 12 ml) y el reflujo se continuó durante 3,5 h más. La reacción se enfrió y se evaporó a sequedad a presión reducida, dando un sólido. Este residuo se trituró con éter dietílico, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanquecino (17,67 g); EMEN *m/z* 856,7 [M+H]⁺. Se obtuvo otro producto a partir de las aguas madre, por cromatografía.

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

El **Ejemplo 17b** (25,65 g), carbonildiidimidazol (19,44 g) e imidazol (0,02 g) se disolvieron en THF (230 ml) a 40°C y después se añadió DBU (4,93 ml). La mezcla se agitó durante 8 h a 63°C y durante 10 h a 55°C. La mezcla se dejó enfriar durante 5,5 h, después se enfrió de nuevo a -10°C en un baño de hielo/sal antes de que se añadiera amoníaco durante 1 h y se dejó a reflujo usando un condensador de baja temperatura. Después de agitar durante 1 h a -20°C, el condensador se retiró y la reacción se dejó calentar a 21°C durante 3 h. Después, se burbujó argón a través de la mezcla antes de la adición de *tert*-butóxido potásico (1 M en THF, 36 ml). Después de 3 h más, se añadió *tert*-butóxido potásico (1 M en THF, 18 ml). Después, la mezcla se agitó durante 16 h, se redujo a presión reducida hasta un pequeño volumen, se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron a presión reducida, dando el producto sólido bruto. Éste se trituró con éter dietílico, dando el **compuesto del título** en forma de un polvo blanquecino (8,43 g). Se

275

obtuvo un segundo lote de producto sólido, contaminado con imidazol. Éste se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó (MgSO_4) y se evaporó a presión reducida, dando el **compuesto del título** en forma de un polvo blanquecino (9,2 g); EMEN m/z 855,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Se obtuvo otro producto a partir de las aguas
5 madre, por cromatografía.

d) 11,12-Carbamato de 2'-O-acetil-4"-O-(3-hidroxipropil)-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A

El **Ejemplo 17c** (20,54 g) en THF (150 ml) se trató con 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (0,5 M en THF, 144 ml). Después de 1,25 h, la
10 solución se enfrió a -14°C en un baño de hielo/sal y después se añadió peróxido de hidrógeno pre-mezclado y enfriado (ac. al 30%, 1,7 ml) en hidróxido sódico (2 N, 2,5 ml) durante 20 min (temp. máx. -4°C). Después de 5 min más, la reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (x 3), se secaron
15 (MgSO_4) y se evaporaron a presión reducida, dando el producto bruto. Éste se purificó primero por cromatografía sobre gel de sílice (800 g), eluyendo con amoníaco metanólico al 0-6% [2 M] en DCM, dando una espuma blanca (contaminada con ciclooctanodiol), y después por cromatografía, eluyendo con EtOAc seguido de amoníaco metanólico al 4-8% [2 M] en DCM, dando el
20 **compuesto del título** en forma de un polvo blanco (13,34 g); EMEN m/z 873,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

e) 11,12-Carbamato de 2'-O-acetil-4"-O-(3-oxopropil)-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A

Al **Ejemplo 17d** (2,15 g) en DCM (20 ml) se le añadió periodinano de
25 Dess-Martin (3,44 g). Se añadieron más porciones de periodinano de Dess-

Martin (1,48 g, 0,16 g, 0,87 g y 0,71 g) después de un tiempo de reacción de 50, 100, 130 y 250 min. Después de un tiempo de reacción total de 360 min, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con una mezcla de tiosulfato sódico ac. y carbonato ácido sódico ac. y después con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó a presión reducida, dando el **compuesto del título** bruto en forma de una espuma blanca (2,3 g), que se usó sin purificación; EMEN m/z 871,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

f) **11,12-Carbamato de 2'-O-acetil-4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propilamino]-propil}-6-O-metil-11-desoxi-**

10 **11-(R)-amino-eritromicina A**

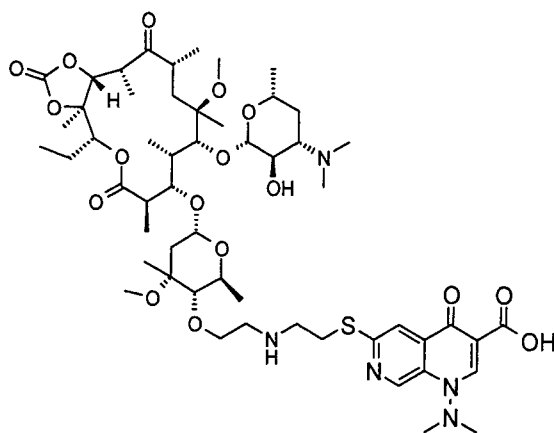
Al **Ejemplo 17e** (1,27 g) en DCM (7 ml) se le añadieron tamices moleculares Å (0,7 g), acetato sódico (0,275 g) y el **Intermedio 1** (0,57 g), seguido del metanol (7 ml). Se agitó durante 5 min y después se añadió cianoborohidruro sódico (0,246 g) seguido de ácido acético (0,7 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, después se filtró y se evaporó a presión reducida, y de nuevo en, dando una goma amarilla. Este residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100 g), eluyendo con (amoníaco ac. 20 M/metanol (1:9)) al 0-30% en DCM, dando el **compuesto del título** impuro (0,776 g); EMEN m/z 1145,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 g) **11,12-Carbamato de 4"-O-{3-[[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propil]metilamino]-propil}-6-O-metil-11-desoxi-11-(R)-amino-eritromicina A**

El **Ejemplo 17f** (0,77 g) se disolvió en metanol y se calentó a 50°C durante 21 h y a 60°C durante 0,5 h. Se evaporó a presión reducida y a sequedad. Este producto bruto se disolvió en cloroformo (10 ml), después se

añadieron ácido fórmico (0,192 ml) y formaldehído (al 37% en agua, 1,1 ml) y la mezcla calentó a 60°C durante 1 h. La evaporación a presión reducida y a sequedad dio una goma amarilla. Este residuo se purificó por cromatografía sobre gel del sílice (40 g), eluyendo con (amoníaco ac. 20 M/metanol (1:9)) al 5 0-35% en DCM, dando el **compuesto del título** en forma de un polvo blanquecino (0,49 g); EMEN m/z 1117,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 18: 11,12-Carbonato de 4''-O-(2-{2-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-[1.7]-naftiridin-6-ilsulfanil)-etilamino}-etil)-6-O-metil-eritromicina A



10

a) 11,12-Carbonato de 2'-O-acetil-4''-O-(2-oxoetil)-6-O-metil-eritromicina A

El **Ejemplo 17b** (1,283 g) se disolvió en THF (10 ml) y agua (2 ml) y después se añadió tetróxido de osmio (al 4% en agua, 1 ml). Después de 5 15 min, se añadió *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (al 50% en agua, 0,53 ml). La solución se agitó durante 2,75 h, después se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente una solución de metaperiodato sódico (1,93 g) en agua (20 ml). Se agitó, con refrigeración, durante 0,25 h. La mezcla se filtró a través de Celite, lavando bien con EtOAc. El filtrado se extrajo con más EtOAc (x 2). Los

extractos orgánicos combinados se lavaron con tiosulfato sódico acuoso diluido (x 2), agua, y salmuera, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron a presión reducida, dando el **compuesto del título** en forma de una espuma parda pálida (1,26 g); EMEN m/z 858,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ y 876,9 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$.

5 **b) 11,12-Carbonato de 2'-O-acetil-4"-O-(2-{2-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-[1.7]-naftiridin-6-ilsulfanil)-etilamino}-etil)-6-O-metil-eritromicina A**

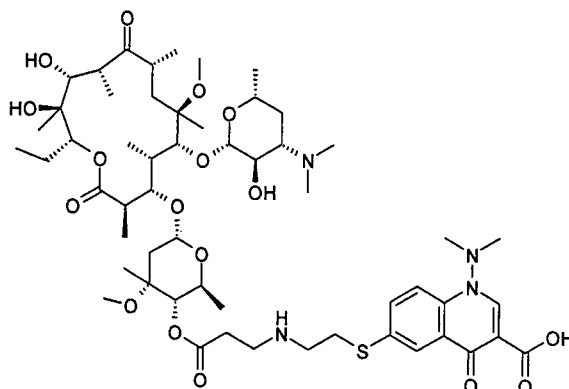
Al **Ejemplo 18a** (0,429 g) en metanol (10 ml) se le añadieron tamices moleculares 3 Å (0,5 g), acetato sódico (0,123 g) y el **Intermedio 11** (0,258 g).
 10 Se agitó durante 5 min y después se añadió cianoborohidruro sódico (0,063 g). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se añadieron más metanol (10 ml) y ácido acético (0,5 ml). Se agitó durante 17 h más, después se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel del sílice (20 g), eluyendo con (amoniac ac. 20
 15 M/metanol (1:9)) al 0-24% en DCM, dando el **compuesto del título** impuro en forma de una goma amarilla pálida (0,046 g); EMEN m/z 1151,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ y 1109,1 $[\text{M}-\text{Ac}^-+2\text{H}]^+$.

c) 11,12-Carbamato de 4"-O-(2-{2-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-[1.7]-naftiridin-6-ilsulfanil)-etilamino}-etil)-6-O-metil-eritromicina A

20 El **Ejemplo 18b** (0,046 g) en metanol (10 ml) se calentó a 55°C durante 8 h y a 50°C durante 15,5 h. Después, la solución se evaporó a presión reducida y a sequedad y se purificó por HPLC preparativa automática dirigida a masas, dando el producto deseado. Después, este material se secó por congelación en amoniac acuoso diluido, dando el **compuesto del título** en
 25 forma de un polvo amarillo pálido (0,019 g); EMEN m/z 1109,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

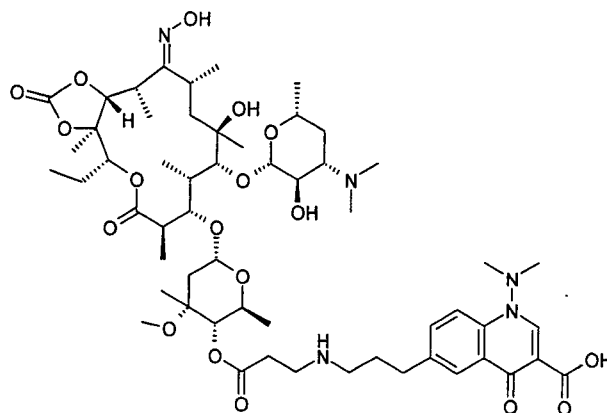
Ejemplo 19: 4''-O-{3-[2-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)sulfaniletilamino]propionil}-6-O-metil-eritromicina A

279



Usando un procedimiento similar al descrito en el **Ejemplo 1**, el **Intermedio 8** (0,120 g) y el **Intermedio 15** (0,126 g) dieron el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,107 g); EMEN m/z 1110,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 20: 11,12-Carbonato de 4''-O-{3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-eritromicina A-(9E)-oxima



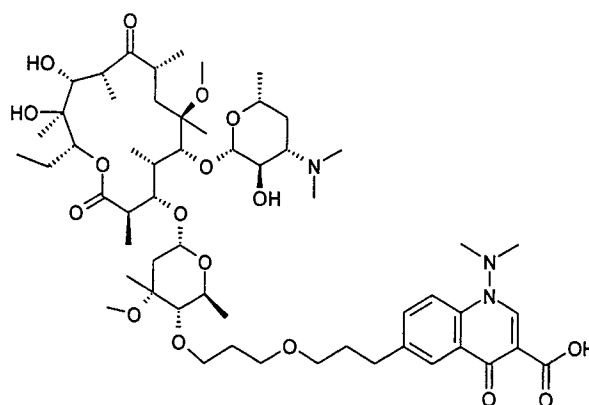
10

Usando un procedimiento similar al descrito en el **Ejemplo 1**, el **Intermedio 16** (0,124 g) y el **Intermedio 1** (0,073 g) dieron el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,098 g); EMEN m/z 1119,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 21: 4''-O-{3-[3-(3-Carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-

quinolin-6-il)-propoxi]-propil}-6-O-metil-eritromicina A

286



Al **Intermedio 18** (0,3 g) y al **Intermedio 17** (0,65 g) en THF (5 ml) en atmósfera de argón se les añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0,020 g). La

5 reacción se calentó a reflujo durante 75 min, después de lo cual se añadió más *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0,040 g). Después de calentar a reflujo durante 3,25 h más, se añadieron el **Intermedio 17** (0,6 g) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0,030 g). Después de 2,5 h más a reflujo, la reacción se enfrió y se evaporó a presión reducida y a sequedad. El residuo se

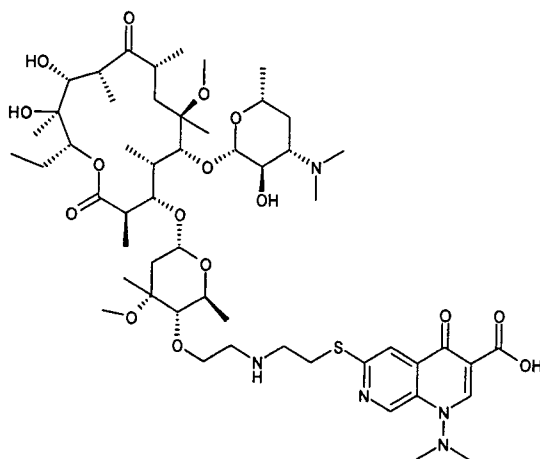
10 recogió en acetonitrilo (20 ml) y agua (20 ml) que contenía ácido fórmico (0,08 ml) y se dejó durante 20 h. Se añadió más ácido fórmico (0,04 ml). Después de una hora más, la reacción se evaporó a presión reducida y a sequedad, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (amoníaco metanólico 2 M) al 3-7,5% en DCM, produciendo éster etílico de 4''-

15 O-{3-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-prop-2-en-1-il}-6-O-metil-eritromicina A impuro en forma de una goma (0,38 g); EMEN m/z 1105,0 $[M+H]^+$. Este material en etanol se hidrogenó a temperatura ambiente y a 1 atm sobre Pd al 10%/C (0,1 g) durante 3 h. La reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida, dando éster etílico de 4''-O-{3-[3-(3-

20 carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-propil}-6-O-

metil-eritromicina A impuro (0,35 g) en forma de una goma, EMEN m/z 1107,0 $[M+H]^+$. Este material (0,35 g) en 1,4-dioxano (20 ml) en atmósfera de argón se trató con agua (5 ml) que contenía hidróxido de litio (0,044 g). Después de agitar durante 90 min, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida a bajo volumen y el residuo se recogió en agua y se añadió CO₂ sólido. Después de la evaporación a presión reducida y a sequedad, el residuo se purificó por HPLC preparativa automática dirigida a masas seguido de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de metanol/amoniaco ac. 20 M) al 0-15% en DCM, dando el **compuesto del título** en forma de una espuma sólida blanco (0,028 g); EMEN m/z 1079,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 22: 4''-O-{2-[(2-{[3-Carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-6-il]tio}etil)amino]etil}-6-O-metil-eritromicina A



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

Al **Intermedio 18d** (2,0 g) en THF (3 ml) y agua (1 ml) en atmósfera de argón se le añadió tetróxido de osmio (solución al 4% en agua, 1 ml). Después de 5 min, se añadió *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (0,36 g). Después de agitar durante 1 h, la reacción se diluyó con THF (18 ml) y agua (30 ml) y se enfrió a

0°C. Se añadió periodato sódico (2,9 g) en agua (30 ml). Después de agitar durante 10 m, la mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con EtOAc (50 ml). Los filtrados se combinaron y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con tiosulfato sódico ac. sat. (2 x 25 ml). Después del secado con sulfato de magnesio, la solución se evaporó a presión reducida, dando una espuma gris. Este material se disolvió en THF (20 ml) y agua (30 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió periodato sódico (1,5 g) en agua (15 ml). Después de agitar durante 15 min, la mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con EtOAc (50 ml). Los filtrados se combinaron y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con tiosulfato sódico ac. sat. (2 x 25 ml). Después del secado con sulfato de magnesio, la solución se evaporó a presión reducida, dando el **compuesto del título** en forma de una espuma gris (1,6 g); EMEN m/z 966,8 $[M+H_2O+H]^+$.

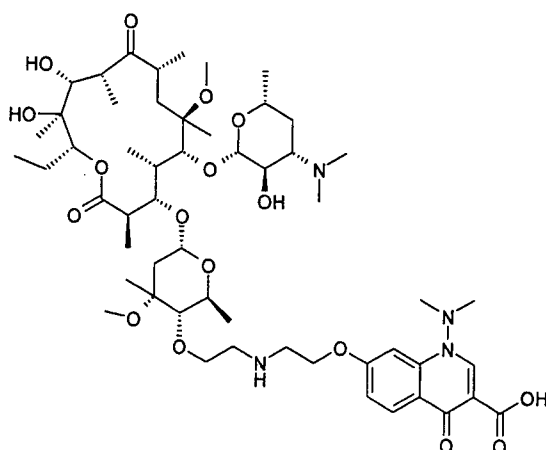
b) 4''-O-{2-[(2-{[3-Carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-6-il]tio}etil)amino]etil}-6-O-metil-eritromicina A

Al **Ejemplo 22a** (0,3 g) en metanol (3 ml) se le añadió el **Intermedio 11** (0,138 g) en metanol (5 ml), ácido acético (0,1 ml) y una solución de cianoborohidruro sódico (0,032 g) en metanol (0,5 ml). La reacción se agitó durante 3 h y después se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (25 ml) y se trató con ácido fórmico ac. al 1,2% (25 ml) durante 20 h a 4°C antes de evaporarse a presión reducida y a sequedad. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa automática dirigida a masas) seguido de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de metanol/amoniaco ac. 20 M) al 5-15% en DCM, dando el **compuesto del título** en forma de una espuma sólida blanco (0,016 g); EMEN m/z 1082,9 $[M+H]^+$.

Ejemplo 23: 4''-O-{2-[(2-{[3-Carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-7-

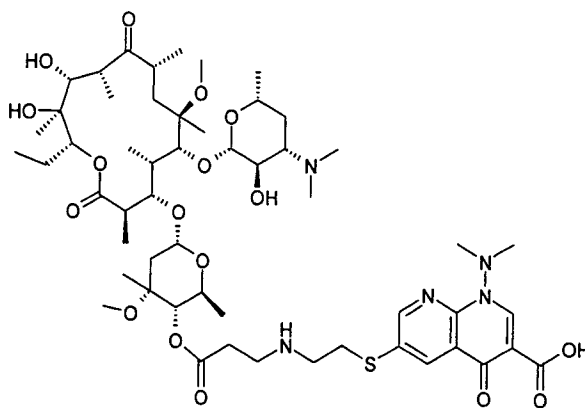
quinolinil[oxi]etil)amino[etil]-6-O-metil-eritromicina A

203



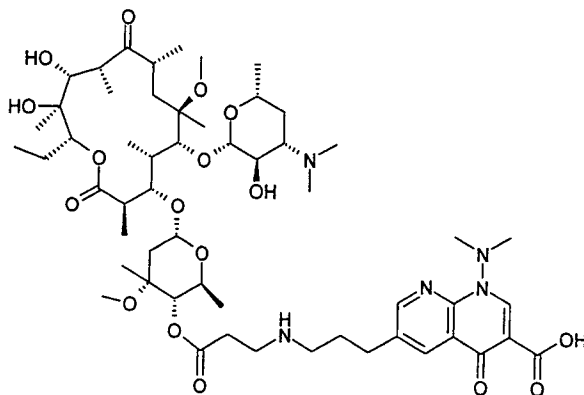
- Al **Ejemplo 22a** (0,35 g) en metanol (3 ml) se le añadió el **Intermedio 12** (0,164 g) en metanol (5 ml) y dimetilformamida (5 ml), ácido acético (0,1 ml),
- 5 tamices moleculares 3 Å (0,5 g) acetato sódico (0,1 g) y una solución de cianoborohidruro sódico (0,037 g) en metanol (0,5 ml). La reacción se agitó durante 1 h y después se filtró. El sólido se lavó con metanol y los filtrados combinados se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (25 ml) y se trató con ácido fórmico ac. al 0,6% (25 ml) durante 20 h
- 10 a 4°C antes de evaporarse a presión reducida y a sequedad. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa automática dirigida a masas seguido de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de metanol/amoniaco ac. 20 M) al 5-15% en DCM, dando el **compuesto del título** en forma de una espuma sólida blanquecina (0,040 g); EMEN m/z 1066,0 $[M+H]^+$.
- 15 **Ejemplo 24: 4''-O-{3-[2-{[6-Carboxy-8-dimetilamino-5-oxo-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]tio}etilamino]propionil}-6-O-metil-eritromicina A**

284



Una mezcla del **Intermedio 8** (0,12 g) y el **Intermedio 19** (0,126 g) en DEMO (1 ml), agua (1 gota) y trietilamina (0,084 ml) se calentó a 80°C durante 24 h, a 90°C durante 72 h y a 100°C durante 24 h. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa automática dirigida a masas seguido de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de metanol/amoniaco ac. 20 M) al 0-20% en DCM, dando el **compuesto del título** en forma de una espuma sólida blanquecina (0,061 g); EMEN m/z 1110,9 $[M+H]^+$.

10 **Ejemplo 25: 4''-O-{3-[3-[6-Carboxi-8-dimetilamino-5-oxo-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]]propilamino}propionil}-6-O-metil-eritromicina A**

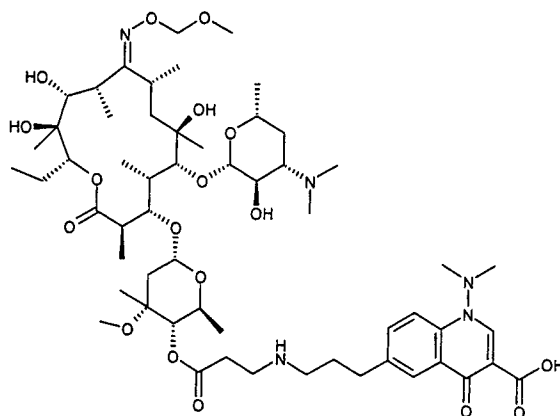


Una mezcla del **Intermedio 8** (0,12 g) y el **Intermedio 20** (0,126 g) en DEMO (1 ml), agua (1 gota) y trietilamina (0,084 ml) se calentó a 80°C durante 16 h. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa automática dirigida a

masas seguido de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de metanol/amoniaco ac. 20 M) al 0-20% en DCM, dando el **compuesto del título** en forma de una espuma blanquecina (0,037 g); EMEN m/z 1093,0 $[M+H]^+$.

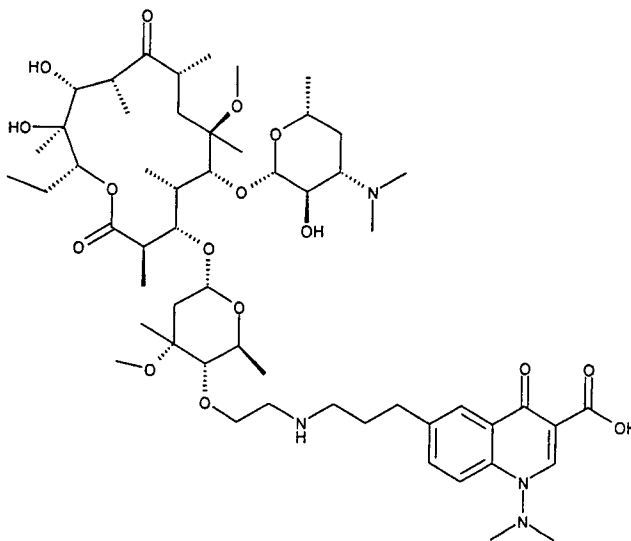
205

Ejemplo 26: 4''-O-[3-[3-(3-Carboxi-1-dimetilamino-1,4-dihidro-4-oxo-6-quinolinil) propilamino]propionil]eritromicina A-(9E)-O-metoximetiloxima



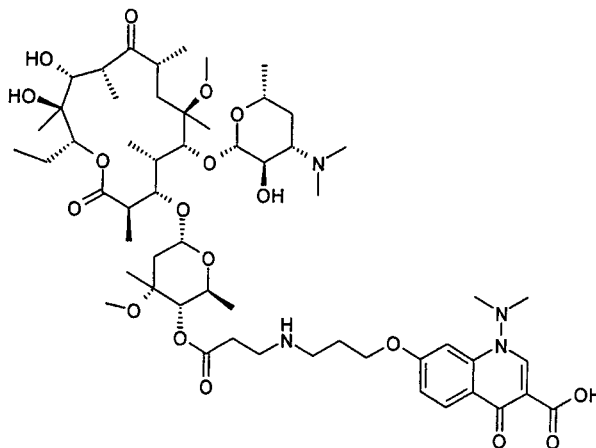
Usando un procedimiento similar al descrito en el **Ejemplo 1**, el **Intermedio 1** (0,038 g) y el **Intermedio 21** (0,070 g) dieron el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco; EMEN m/z 1137,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 27: 4''-O-[2-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]etil]-6-O-metil-eritromicina A



El **Intermedio 23** (0,64 g), el **Intermedio 1** (0,388 g), acetato sódico (0,082 g) y ácido acético (0,06 ml) en metanol (15 ml) se trataron con una solución de cianoborohidruro sódico (0,093 g) en metanol (2 ml). Después de 1,5 h, la reacción se evaporó a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de metanol/amoniaco ac. 20 M) al 3-15% en DCM, dando el **compuesto del título** en forma de una espuma sólida amarilla (0,07 g); EMEN m/z 1064,1 $[M+H]^+$.

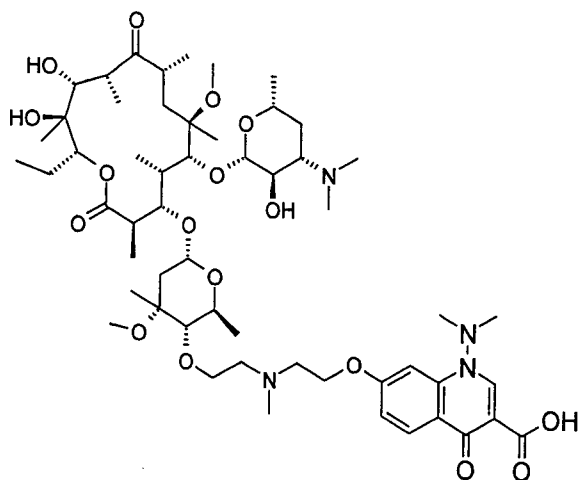
Ejemplo 28: 4''-O-{3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-7-quinoliniloxi)propilamino]propionil}-6-O-metil-eritromicina A



10

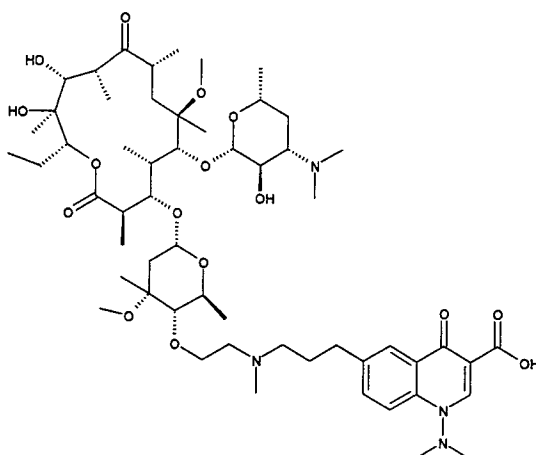
Una mezcla del **Intermedio 8** (0,08 g) y el **Intermedio 25** (0,055 g) en DEMO (0,5 ml), agua (1 gota) y trietilamina (0,04 ml) se calentó a 80°C durante 35 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con carbonato ácido sódico acuoso saturado y agua, se secó (Na_2SO_4), se concentró y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de MeOH/ NH_3 0,880) al 10-18% en DCM, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,055 g); EMEN m/z 1108,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 29: 4''-O-{2-[(2-{[3-Carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-7-quinolinil]oxi}etil)metilamino]etil}-6-O-metil-eritromicina A



El **Ejemplo 23** (0,033 g) se disolvió en cloroformo (2,5 ml), después se añadieron ácido fórmico (0,008 ml) y formaldehído (37% en agua, 0,008 ml) y la mezcla calentó a reflujo durante 15 min. La reacción se evaporó a presión reducida y a sequedad, se recogió en acetonitrilo (5 ml) y agua (5 ml) y se evaporó a presión reducida y a sequedad. Este residuo se purificó por HPLC preparativa automática dirigida a masas seguido del secado por congelación en amoníaco acuoso diluido, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,008 g); EMEN m/z 1079,9 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 30: 4''-O-{2-[(3-[3-Carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)metilamino]etil}-6-O-metil-eritromicina A; y sales D-tartrato, fosfato y fumarato**



288

a) **Éster etílico de 4''-O-{2-[(3-[3-carboxi-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)metilamino]etil}-6-O-metil-eritromicina A**

El **Intermedio 23** (91,5 g) en DCM (1 l) se agitó en atmósfera de argón
 5 con el **Intermedio 24** (33,6 g) y tamices moleculares 3 Å (45 g) durante 30 min
 y después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (45,1 g). Después de 40 min,
 la solución se decantó de los tamices moleculares, que se extrajeron con más
 DCM. Las soluciones de DCM combinadas se lavaron con agua (2 x 250 ml) y
 carbonato potásico al 5% (250 ml), la fase acuosa combinada se extrajo con
 10 DCM (50 ml) y las soluciones de DCM combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se
 evaporaron a presión reducida hasta una espuma sólida amarilla (156,4 g).
 Ésta se purificó usando 3 columnas Biotage 75 de 800 g eluyendo con (10:1 de
 MeOH/NH₃ 0,880) al 0-6,5% en DCM, dando el **compuesto del título** (65,1 g);
 EN m/z 1106,0 [M+H]⁺.

15 b) **Sal D-tartrato de 4''-O-{2-[(3-[3-carboxi-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)metilamino]etil}-6-O-metil-eritromicina A**

El **Ejemplo 30a** (65,1 g) en THF (550 ml) se trató con LiOH 0,5 M (283
 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después de 2,5 h, se
 añadió dihidrogenofosfato sódico 1 M, dando un pH de aproximadamente 11, y

la mezcla se extrajo con éter dietílico (500 ml). Después de un periodo de reposo, se separó un sólido cristalino blanco de la fase orgánica, y la recolección por filtración, el lavado con éter y el secado dieron 1,3 g, EN m/z 1078,0 $[M+H]^+$.

289

5 La fase acuosa se trató con una pequeña cantidad de ácido fosfórico, dando un pH de 10,4 cuando se separó rápidamente un sólido. Éste se recogió por filtración, dando 125 g del sólido húmedo. Se suspendió una porción de éste (109 g) en agua y DCM (400 ml) y el pH se ajustó a 7,2 con dihidrogenofosfato sódico 1 M. La fase acuosa se extrajo con 400 ml más de
10 DCM, los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a presión reducida, dando una espuma pálida (47,8 g). Este material se disolvió en acetona (3,5 l) a 42°C, se trató con ácido *D*-tartárico (6,66 g en 240 ml de agua) y se sembró con material auténtico. Después de agitar a 20°C durante 4 h con refrigeración final con un baño de hielo, el sólido se retiró por filtración, se
15 lavó con acetona y se secó a presión reducida, dando el **compuesto del título** en forma de un polvo blanco (43,6 g); EN m/z 1077,9 $[M+H]^+$, $\square_H$ (400 MHz; $CD_3OD + CDCl_3$) *inter alia* 4,37 (2H, s, tartrato H-2 y -3).

c) 4''-O-{[2-[(3-[3-Carboxi-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)metilamino]etil]-6-O-metil-eritromicina A

20 El **Ejemplo 30b** (20 g) se convirtió en la base libre por agitación con una solución acuosa 0,1 M de carbonato ácido sódico. La solución se extrajo con DCM, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a presión reducida hasta una espuma sólida blanca. Este material se trató con agua, la mezcla se sonicó y se evaporó parcialmente a presión reducida a 60 mbar, dando una suspensión
25 sólida fina. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío a 35°C sobre

pentóxido de fósforo, dando el **compuesto del título** en forma de un polvo blanco (16,27 g); EN m/z 1077,6 $[M+H]^+$.

d) Sal fosfato de 4''-O-{2-[(3-[3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)metilamino]etil}-6-O-metil-eritromicina A

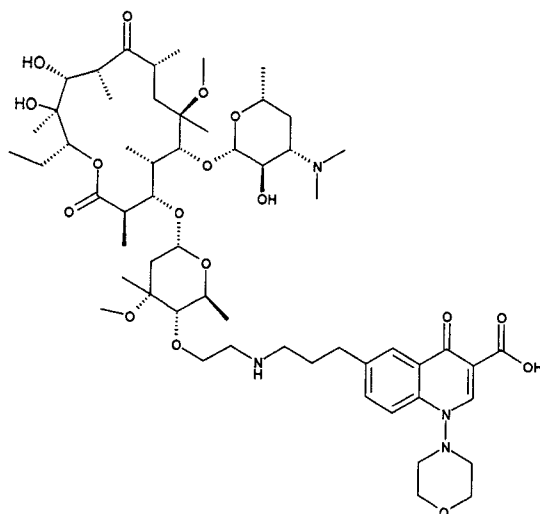
5 El **Ejemplo 30c** (9,1 g) en acetonitrilo (450 ml) se trató con una solución de ácido fosfórico (1,656 g) en agua (40 ml) y acetonitrilo (90 ml). La solución brumosa se filtró a través de kieselguhr y se dejó cristalizar durante una noche a 20°C y durante 3 h a 4°C. El sólido blanco se retiró por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó, dando el **compuesto del título**, 8,238 g. EN m/z 1077,9
10 $[M+H]^+$.

e) Sal fumarato de 4''-O-{2-[(3-[3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)metilamino]etil}-6-O-metil-eritromicina A

Al **Ejemplo 30c** (231,7 mg) se le añadió isopropanol (2 ml). La solución se agitó durante 15 minutos y después a la solución se le añadió ácido fórmico
15 (52,42 mg, 2,1 equiv.). La suspensión se calentó a 50°C y se dejó en agitación durante una noche. Al día siguiente la suspensión se filtró, se lavó con isopropanol y se secó en un horno de vacío a 50°C con un flujo lento de nitrógeno, produciendo el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (112,2 mg). $\square_H$ (DEMO-d6) *inter alia* 6,55 (s, fumarato H-2 y -3).

20 **Ejemplo 31: 4''-O-{2-[(3-[3-Carboxi-1-(morfolin-4-il)-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)amino]etil}-6-O-metil-eritromicina A**

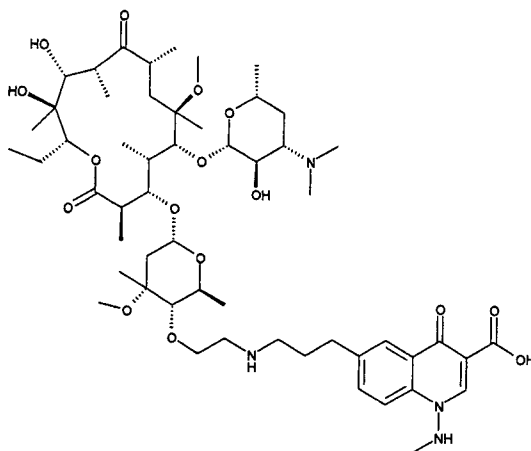
291



El **Intermedio 23** (0,292 g), el **Intermedio 2** (0,164 g), acetato sódico (0,051 g), tamices moleculares 3 Å (0,15 g) y ácido acético (0,15 ml) en metanol (15 ml) se trataron con cianoborohidruro sódico (0,026 g). La reacción
 5 se agitó a 20°C durante 2 h y a 0°C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó a presión reducida y a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de metanol/amoniaco ac. 20 M) al 12-20% en DCM y las fracciones que contenían el producto se purificaron de nuevo por HPLC
 10 preparativa automática dirigida a masas seguido del secado por congelación en amoniaco acuoso diluido, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,015 g); EMEN m/z 1105,9 $[M+H]^+$.

Ejemplo 32: 4''-O-{2-[(3-[3-Carboxi-1-metilamino-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)amino]etil}-6-O-metil-eritromicina A

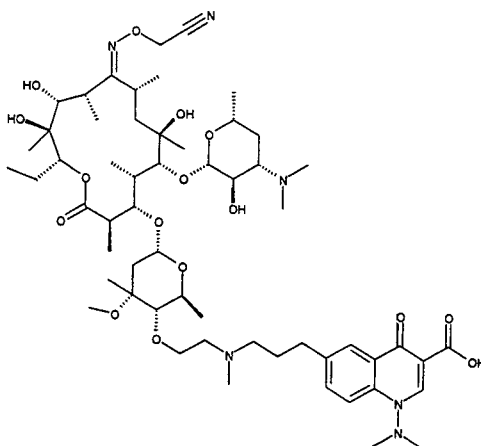
292



El **Intermedio 23** (0,40 g), el **Intermedio 3** (0,236 g), acetato sódico (0,117 g), tamices moleculares 3 Å (0,30 g) y ácido acético (0,3 ml) en metanol (10 ml) se trataron con cianoborohidruro sódico (0,060 g). La reacción se agitó a 20°C durante 2 h y a 0°C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó a presión reducida y a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de metanol/amoniaco ac. 20 M) al 14-22% en DCM y las fracciones que contenían el producto se purificaron de nuevo por HPLC preparativa automática dirigida a masas seguido del secado por congelación en amoniaco acuoso diluido, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,011 g); EMEN m/z 1049,7 [M+H]⁺.

Ejemplo 33: 4''-O-{2-[(3-[3-Carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)metilamino]etil}-eritromicina A-(9E)-(cianometil)oxima

293



a) **Éster etílico de 4''-O-{2-[(3-[3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)metilamino]etil}-eritromicina A-(9E)-(cianometil)oxima**

- 5 El **Intermedio 38** (0,75 g) en DCM (20 ml) y metanol (2 ml) se enfrió a -78°C en atmósfera de argón y se añadió TFA (0,14 ml). Se burbujeó oxígeno ozonizado hasta que se desarrolló un color azul. Se burbujeó argón a través de la mezcla para lavar abundantemente el ozono y después se añadieron sulfuro de dimetilo (0,27 ml) y trietilamina (0,38 ml). La reacción se dejó calentar a
- 10 20°C y se agitó durante 30 min.

La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a presión reducida y a sequedad. La eritromicin-4''-O-(2-oxoetil)-(9E)-(cianometil)oxima bruta (0,81 g) se usó sin purificación.

- Una porción de este material (0,27 g), el **Intermedio 24** (0,12 g) y
- 15 tamices moleculares 3 Å (0,15 g) en DCM (10 ml) se agitaron durante 15 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,128 g) seguido después de 5 min de ácido acético (2 gotas). Después de 45 min, la solución se decantó de los tamices moleculares, que se extrajeron con más DCM. Las soluciones de DCM combinadas se evaporaron a presión reducida. La cromatografía sobre sílice

eluyendo con (9:1 de MeOH/amoniaco 0,880) al 2-8% en DCM dio el **compuesto del título** en forma de una espuma amarilla (0,28 g); EN m/z 1146,0 $[M+H]^+$.

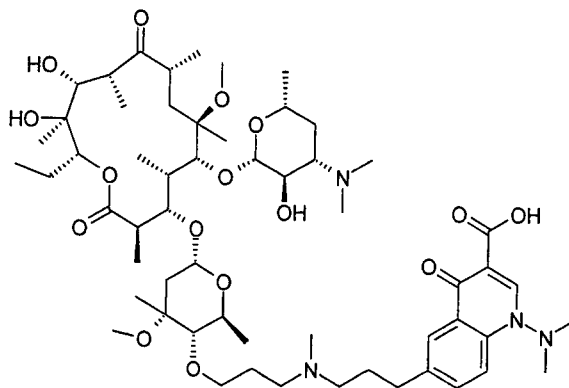
294

b) **4''-O-{2-[(3-[3-Carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-6-**

5 **quinolinil]propil)metilamino]etil}-eritromicina A-(9E)-(cianometil)oxima**

El **Ejemplo 33a** (0,28 g) en THF (10 ml) se trató con LiOH 0,5 M (0,95 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después de 4 h, se añadió ácido fórmico 1 M (0,03 ml) y la mezcla se evaporó a presión reducida. La cromatografía sobre sílice eluyendo con (9:1 de MeOH/amoniaco 0,880) al 6-
10 14% en DCM dio el **compuesto del título** en forma de una espuma blanca (0,084 g); EN m/z 1117,8 $[M+H]^+$.

Ejemplo 34: 4''-O-{3-[(3-[3-Carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)metilamino]propil}-6-O-metil-eritromicina A



15 a) **4''-O-(3-Hidroxipropil)-6-O-metil-eritromicina A**

El **Intermedio 22** (2,361 g) se disolvió en THF (15 ml) y después se añadió 9-BBN (0,5 M en THF, 12 ml). Se añadió en porciones más 9-BBN (16 ml) durante 2,5 h. La mezcla se agitó durante a total de 4 h. Se enfrió a -4°C y después se añadió lentamente una mezcla pre-enfriada de peróxido de
20 hidrógeno (al 27% en agua, 6 ml) e hidróxido sódico (2 N, 4,5 ml), manteniendo

la temperatura por debajo de 5°C. Después, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (x 3), se secaron y se evaporaron a presión reducida, dando una espuma blanca gomosa. La cromatografía sobre gel de sílice (100 g) eluyendo con EtOAc y después con (9:1 de MeOH/amoniaco 0,880) al 2-8% en DCM dio el **compuesto del título** en forma del una espuma blanca (1,738 g); EMEN m/z 806,6 $[M+H]^+$.

b) Éster etílico de 4''-O-{3-[(3-[3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)amino]propil}-6-O-metil-eritromicina A

Al **Ejemplo 34a** (0,403 g) en DCM (20 ml) se le añadió periodinano de Dess-Martin (0,424 g). La mezcla se agitó durante 1 h, después se diluyó con DCM, se lavó con una solución acuosa de tiosulfato sódico/carbonato ácido sódico (x 2) y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a presión reducida, dando 4''-O-(3-oxopropil)-6-O-metil-eritromicina A bruta (0,56 g), que se usó sin purificación.

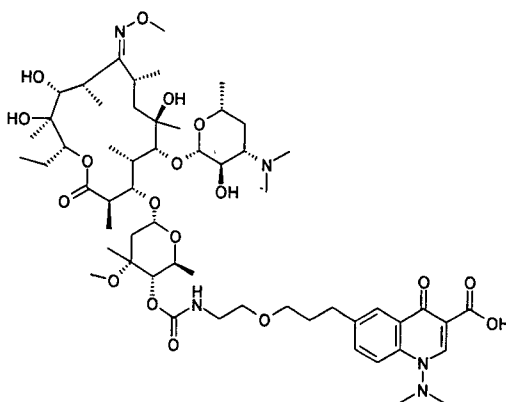
Este material (0,56 g) en DCM (10 ml) se agitó en atmósfera de argón con el **Intermedio 24** (0,199 g) y tamices moleculares 3 Å (0,25 g) durante 1 min y después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,213 g). Después de 20 min, la solución se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel del sílice (40 g) eluyendo con (9:1 de MeOH/amoniaco 0,880) al 2-7,5% en DCM, dando el **compuesto del título** en forma del una espuma blanca (0,418 g); EMEN m/z 1119,9 $[M+H]^+$.

c) 4''-O-{3-[(3-[3-Carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)metilamino]propil}-6-O-metil-eritromicina A

El **Ejemplo 34b** (0,412 g) en THF (5 ml) se trató con LiOH 0,5 M (1,48

ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después de 2,5 h, se añadió ácido acético glacial (8 gotas) y la solución se evaporó a presión reducida y a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel del sílice (20 g) eluyendo con (9:1 de MeOH/amoniaco 0,880) al 3-9% en DCM, dando el **compuesto del título** en forma de una espuma blanca (0,305 g); EMEN m/z 1089,8 $[M-H]^+$.

Ejemplo 35: 4''-O-{2-[3-(3-Carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-metiloxima-eritromicina A



10 a) 2'-O-Acetil-4''-O-{2-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-metiloxima-eritromicina A

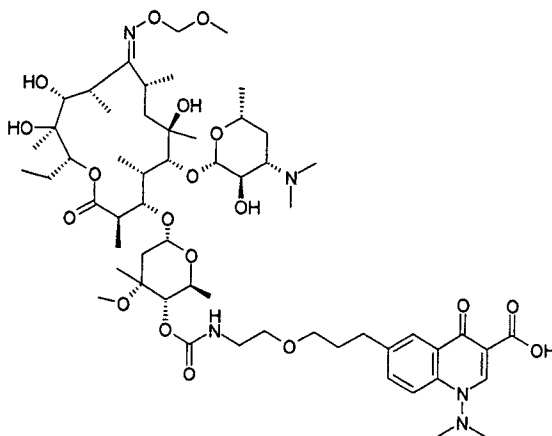
El **Intermedio 28** (0,20 g) se disolvió en DMF seca (2 ml) en atmósfera del nitrógeno. A esta solución se le añadió gota a gota una solución del **Intermedio 26** (0,10 g) y DBU (0,10 ml) en DMF seca (2,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH y se purificó usando un cartucho (10 g de gel de sílice C18, eluyente 150 ml de 95/5 de agua/acetonitrilo con ácido fórmico al 0,5%; después 100 ml de 5/95 de agua/acetonitrilo con ácido fórmico al 0,5%); la fracción de acetonitrilo se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía

ultrarrápida (gel de sílice, eluyente 0-10% de 9/1 de metanol/amoniaco 20 M en DCM), dando el **compuesto del título** en forma de una espuma blanca (0,115 g); EMEN m/z 1164,8 $[M+H]^+$.

- b) **4''-O-{2-[3-(3-Carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-metiloxima-eritromicina A**

Una solución de **Ejemplo 35a** (0,113 g) en MeOH (5 ml) se agitó a 50°C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente 0-10% de 9/1 de metanol/amoniaco 20 M en DCM), dando el **compuesto del título** en forma de un polvo amarillo pálido (0,082 g); EMEN m/z 1122,7 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36: 4''-O-{2-[3-(3-Carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-metoximetiloxima-eritromicina A



- a) **2'-O-Acetil-4''-O-{2-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-metoximetiloxima-eritromicina A**

A una solución del **Intermedio 29** (0,193 g) en DMF seca (3 ml) se le añadió gota a gota una solución del **Intermedio 26** (0,093 g) y DBU (0,09 ml)

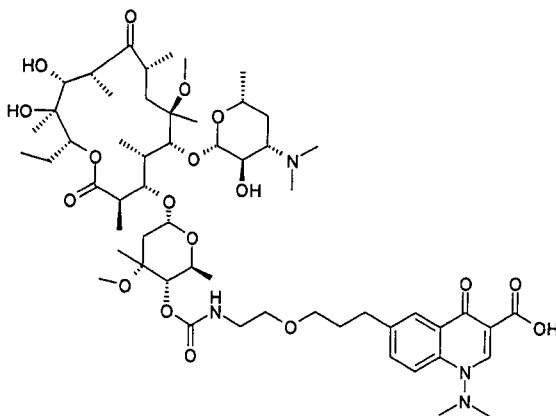
298

en DMF seca (2,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH y se purificó usando un cartucho (10 g de gel de sílice C18, eluyente 150 ml de 95/5 de agua/acetonitrilo con ácido fórmico al 0,5%; después 100 ml de 5/95 de agua/acetonitrilo con ácido fórmico al 0,5%); la fracción de acetonitrilo se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente 0-10% de 9/1 de metanol/amoniaco 20 M en DCM), dando el **compuesto del título** en forma de una espuma blanca (0,119 g); EMEN m/z 1194,7 $[M+H]^+$.

10 **b) 4''-O-{2-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-metoximetiloxima-eritromicina A**

Una solución de **Ejemplo 36a** (0,118 g) en MeOH (5 ml) se agitó a 50°C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, dando el **compuesto del título** en forma de un polvo amarillo pálido (0,109 g); EMEN m/z 1152,7 $[M+H]^+$.

Ejemplo 37: 4''-O-{2-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-6-O-metil-eritromicina A

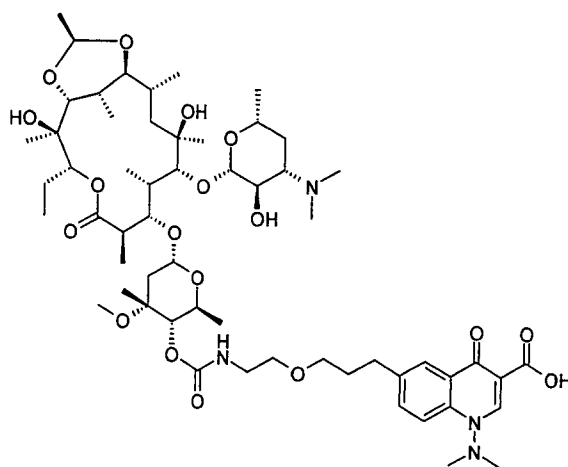


A una solución del **Intermedio 18a** (0,250 g) en DMF seca (5 ml) se le
20 añadió gota a gota una solución del **Intermedio 26** (0,159 g) y DBU (0,18 ml)

299

en DMF seca (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH y se purificó usando un cartucho (10 g de gel de sílice C18, eluyente 150 ml de 95/5 de agua/acetonitrilo con ácido fórmico al 0,5%); después 100 ml de 5/95 de agua/acetonitrilo con ácido fórmico al 0,5%); la fracción de acetonitrilo se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente 0-10% de 9/1 de metanol/amoniaco 20 M en DCM), dando el **compuesto del título** en forma de una espuma blanca (0,210 g); EMEN m/z 1107,8 $[M+H]^+$.

10 **Ejemplo 38: 4''-O-{2-[3-(3-Carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9S)-9-O,11-O-etiliden-9-dihidro-eritromicina A**



a) **2'-O-Acetil-4''-O-{2-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9S)-9-O,11-O-etiliden-9-dihidro-eritromicina A**

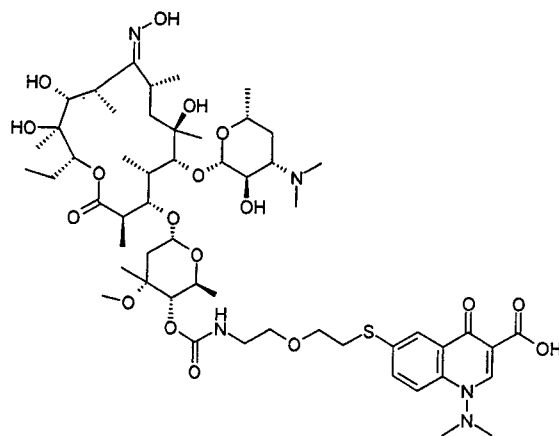
El **Intermedio 30** (0,224 g) se disolvió en DMF seca (4 ml) en atmósfera del nitrógeno. A esta solución se le añadió gota a gota una solución del **Intermedio 26** (0,140 g) y DBU (0,15 ml) en DMF seca (4 ml) a temperatura

ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH y se purificó usando un cartucho (10 g de gel de sílice C18, eluyente 150 ml de 95/5 de agua/acetonitrilo con ácido fórmico al 0,5%; después 100 ml de 5/95 de agua/acetonitrilo con ácido fórmico al 0,5%); la fracción de acetonitrilo se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente 0-5% de 9/1 de metanol/amoniaco 20 M en DCM), dando el **compuesto del título** en forma de una espuma blanca (0,170 g); EMEN m/z 1163,6 $[M+H]^+$.

10 **b) 4"-O-{2-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9S)-9-O,11-O-etiliden-9-dihidro-eritromicina A**

Una solución de **Ejemplo 38a** (0,170 g) en MeOH (5 ml) se agitó a 50°C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, dando el **compuesto del título** en forma de un polvo blanco (0,114 g); EMEN m/z 1121,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 39: Sal trifluoroacetato de 4"-O-{2-[2-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-sulfanil)-etoxi]-etilcarbamoil}-(9E)-oxima-eritromicina A



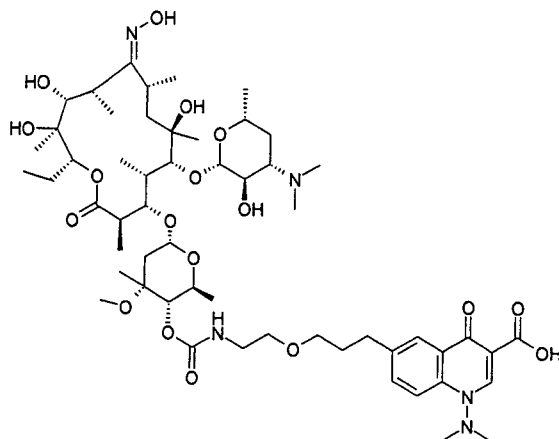
a) **2'-O-Acetil-4"-O-{2-[2-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-sulfanil)-etoxi]-etilcarbamoil}-(9E)-oxima-eritromicina A**

A una solución del **Intermedio 31** (0,300 g) en DMF seca (3 ml) se le añadió gota a gota una solución del **Intermedio 27** (0,110 g) y DBU (0,141 ml) en DMF seca (2,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH y se purificó usando un cartucho (10 g de gel de sílice C18, eluyente 150 ml de 95/5 de agua/acetonitrilo con ácido fórmico al 0,5%; después 100 ml de 5/95 de agua/acetonitrilo con ácido fórmico al 0,5%); la fracción de acetonitrilo se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente 0-10% de 9/1 de metanol/amoniaco 20 M en DCM), dando el **compuesto del título** en forma de una espuma blanca (0,130 g); EMEN m/z 1168,2 $[M+H]^+$.

b) **Sal trifluoroacetato de 4"-O-{2-[2-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-sulfanil)-etoxi]-etilcarbamoil}-(9E)-oxima-eritromicina A**

Una solución de **Ejemplo 39a** (0,130 g) en MeOH (5 ml) se agitó a 50°C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (eluyente que contenía TFA), dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,077 g); EMEN m/z 1126,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 40: 4"-O-{2-[3-(3-Carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9E)-oxima-eritromicina A



a) **2'-O-Acetil-4''-O-{2-[3-(3-carboxy-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9E)-oxima-eritromicina A**

A una solución del **Intermedio 31** (0,235 g) en DMF seca (5 ml) se le
 5 añadió gota a gota una solución del **Intermedio 26** (0,132 g) y DBU (0,148 ml)
 en DMF seca (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a
 temperatura ambiente durante 72 h. El disolvente se retiró a presión reducida y
 el residuo se disolvió en MeOH y se purificó usando un cartucho (10 g de gel
 de sílice C18, eluyente 150 ml de 95/5 de agua/acetonitrilo con ácido fórmico al
 10 0,5%; después 100 ml de 5/95 de agua/acetonitrilo con ácido fórmico al 0,5%);
 la fracción de acetonitrilo se evaporó a presión reducida y el residuo resultante
 se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente 0-15% de 9/1
 de metanol/amoniaco 20 M en DCM), dando el **compuesto del título** en forma
 del una espuma blanca (0,177 g); EMEN m/z 1150,2 $[M+H]^+$.

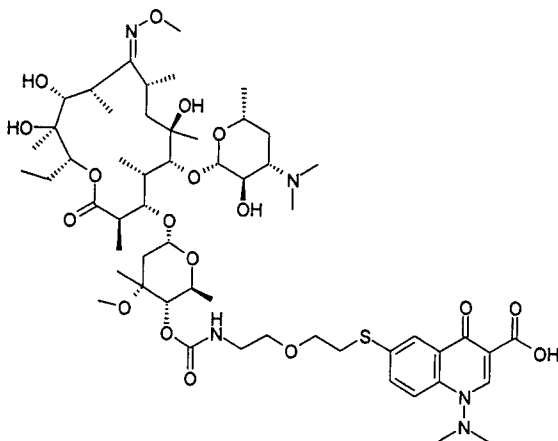
15 b) **4''-O-{2-[3-(3-Carboxy-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9E)-oxima-eritromicina A**

Una solución de **Ejemplo 40a** (0,175 g) en MeOH (5 ml) se agitó a 50°C
 durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, dando el
compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (0,170 g); EMEN

m/z 1108,6 $[M+H]^+$.

203

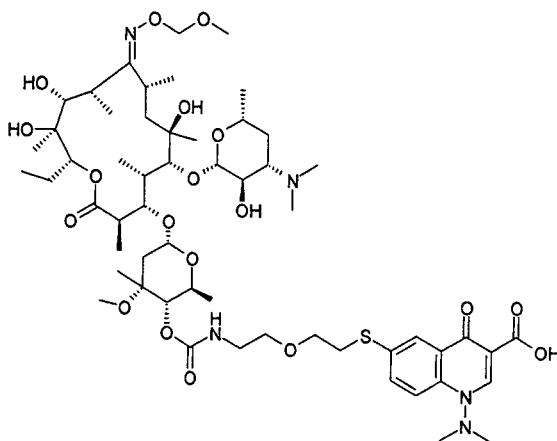
Ejemplo 41: 4''-O-{2-[2-(3-Carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilsulfanil)-etoxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-metiloxima-eritromicina A



- 5 a) **2'-O-Acetil-4''-O-{2-[2-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilsulfanil)-etoxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-metiloxima-eritromicina A**
- A una solución del **Intermedio 28** (0,245 g) en DMF seca (4 ml) se le añadió gota a gota una solución del **Intermedio 27** (0,095 g) y DBU (0,120 ml) en DMF seca (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a
- 10 temperatura ambiente durante 72 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH y se purificó usando un cartucho (10 g de gel de sílice C18, eluyente 150 ml de 95/5 de agua/acetonitrilo con ácido fórmico al 0,5%; después 100 ml de 5/95 de agua/acetonitrilo con ácido fórmico al 0,5%); la fracción de acetonitrilo se evaporó a presión reducida y el residuo resultante
- 15 se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente 0-10% de 9/1 de metanol/amoniaco 20 M en DCM), dando el **compuesto del título** en forma de una espuma blanca (0,118 g); EMEN m/z 1182,3 $[M+H]^+$.
- b) **4''-O-{2-[2-(3-Carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilsulfanil)-etoxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-metiloxima-eritromicina A**

Una solución de **Ejemplo 41a** (0,118 g) en MeOH (5 ml) se agitó a 50°C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanquecino (0,097 g); EMEN m/z 1140,6 $[M+H]^+$.

5 **Ejemplo 42: Sal trifluoroacetato de 4''-O-{2-[2-(3-Carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilsulfanil)-etoxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-metoximetiloxima-eritromicina A**



10 a) **2'-O-Acetil-4''-O-{2-[2-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilsulfanil)-etoxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-metoximetiloxima-eritromicina A**

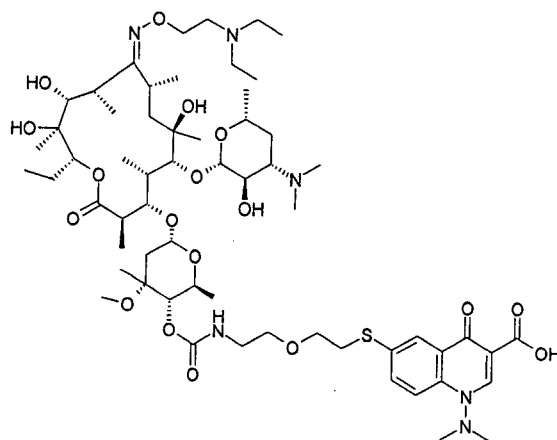
El **Intermedio 29** (0,250 g) se disolvió en DMF seca (4 ml) en atmósfera del nitrógeno. A esta solución se le añadió gota a gota una solución del **Intermedio 27** (0,095 g) y DBU (0,12 ml) en DMF seca (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH y se purificó usando un cartucho (10 g de gel de sílice C18, eluyente 150 ml de 95/5 de agua/acetonitrilo con ácido fórmico al 0,5%; después 100 ml de 5/95 de agua/acetonitrilo con ácido fórmico al 0,5%); la fracción de acetonitrilo se

evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente 0-10% de 9/1 de metanol/amoniaco 20 M en DCM), dando el **compuesto del título** en forma de una espuma blanca (0,120 g); EMEN m/z 1212,2 $[M+H]^+$.

- 5 b) **Trifluoroacetato de 4''-O-{2-[2-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilsulfanil)-etoxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-metoximetiloxima-eritromicina A**

Una solución de **Ejemplo 42a** (0,120 g) en MeOH (5 ml) se agitó a 50°C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (eluyente que contenía TFA), dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,077 g); EMEN m/z 1170,5 $[M+H]^+$.

- 15 **Ejemplo 43: 4''-O-{2-[2-(3-Carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-sulfanil)-etoxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-(2-dietilaminoetil)-oxima-eritromicina A**



- a) **2'-O-Acetil-4''-O-{2-[2-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-sulfanil)-etoxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-(2-dietilaminoetil)-oxima-eritromicina A**

306

A una solución del **Intermedio 32** (0,280 g) en DMF seca (4 ml) se le añadió gota a gota una solución del **Intermedio 27** (0,100 g) y DBU (0,128 ml) en DMF seca (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 72 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se

5 disolvió en MeOH y se purificó usando un cartucho (10 g de gel de sílice C18, eluyente 150 ml de 95/5 de agua/acetonitrilo con ácido fórmico al 0,5%; después 100 ml de 5/95 de agua/acetonitrilo con ácido fórmico al 0,5%); la fracción de acetonitrilo se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente 0-10% de 9/1 de

10 metanol/amoniaco 20 M en DCM), dando el **compuesto del título** en forma de una espuma blanca (0,088 g); EMEN m/z 1267,2 $[M+H]^+$.

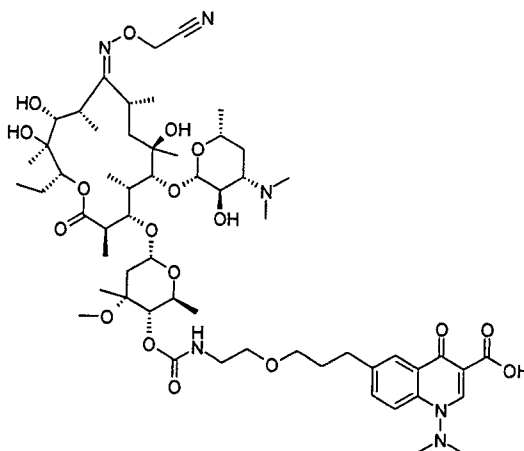
b) 4"-O-{2-[2-(3-Carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-sulfanil)-etoxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-(2-dietilaminoetil)-oxima-eritromicina A

15 Una solución de **Ejemplo 43a** (0,088 g) en MeOH (5 ml) se agitó a 50°C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (eluyente que contenía TFA) para obtener el **compuesto del título** en forma de la sal trifluoroacetato. El residuo se liberó de las sales sobre un cartucho de gel de sílice (eluyente 10% de 9/1 de

20 metanol/amoniaco 20 M en DCM), dando el **compuesto del título** en forma de un polvo amarillo pálido (0,031 g); EMEN m/z 1224,7 $[M+H]^+$.

Ejemplo 44: 4"-O-{2-[3-(3-Carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-(cianometil)oxima-eritromicina A

307



a) 2'-O-Acetil-4''-O-{2-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-(cianometil)oxima-eritromicina A

5 A una solución del **Intermedio 33** (0,300 g) en DMF seca (4 ml) se le añadió gota a gota una solución del **Intermedio 26** (0,182 g) y DBU (0,198 ml) en DMF seca (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 40°C durante 20 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH y se purificó usando un cartucho (10 g de gel de sílice C18,

10 eluyente 150 ml de 95/5 de agua/acetonitrilo con ácido fórmico al 0,5%; después 100 ml de 5/95 de agua/acetonitrilo con ácido fórmico al 0,5%); la fracción de acetonitrilo se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente 0-10% de 9/1 de metanol/amoniaco 20 M en DCM), dando el **compuesto del título** en forma del

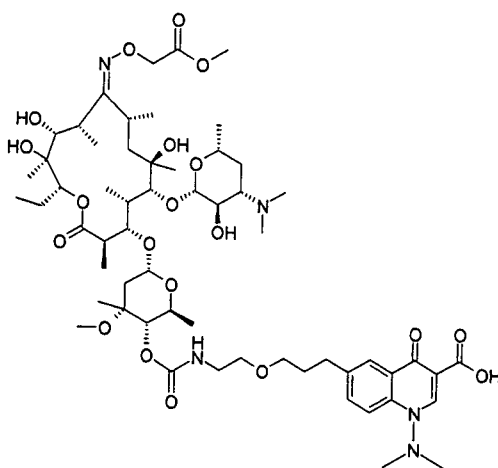
15 una espuma blanca (0,210 g); EMEN m/z 1189,1 $[M+H]^+$.

b) 4''-O-{2-[3-(3-Carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-(cianometil)oxima-eritromicina A

Una solución de **Ejemplo 44a** (0,200 g) en MeOH (5 ml) se agitó a 50°C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se

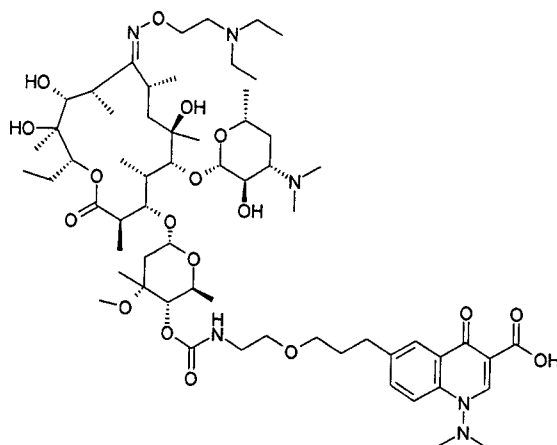
purificó por HPLC de fase inversa (eluyente que contenía TFA) para obtener el **compuesto del título** en forma de la sal trifluoroacetato; el residuo se liberó de las sales sobre un cartucho de gel de sílice (eluyente 10% de 9/1 de metanol/amoniaco 20 M en DCM), dando el **compuesto del título** en forma de un aceite incoloro (0,075 g); EMEN m/z 1147,9 $[M+H]^+$.

Ejemplo 45: 4''-O-{2-[3-(3-Carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-(metoxycarbonilmetil)oxima-eritromicina A



El **compuesto del título** se obtuvo por HPLC preparativa (eluyente que contenía TFA) a partir de la purificación del producto bruto de la reacción del **Ejemplo 44a** con metanol. el residuo trifluoroacetato correspondiente se liberó de las sales sobre un cartucho de gel de sílice (eluyente 10% de 9/1 de metanol/amoniaco 20 M en DCM), dando el **compuesto del título** en forma de un aceite amarillo pálido (0,077 g); EMEN m/z 1180,9 $[M+H]^+$.

Ejemplo 46: 4''-O-{2-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-9-O-(2-dietilaminoetil)-oxima-eritromicina A



a) **2'-O-Acetil-4''-O-{2-[3-(3-carboxy-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-(2-dietilaminoetil)-oxima-eritromicina A**

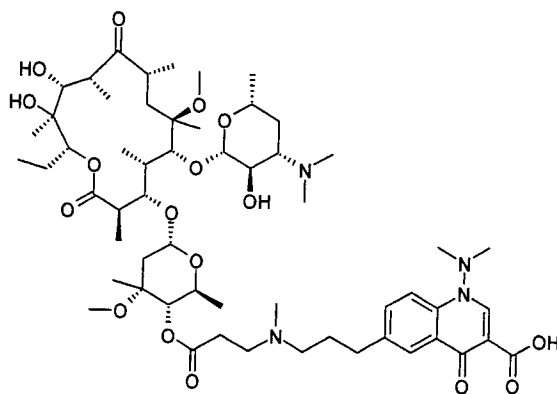
5 A una solución del **Intermedio 32** (0,440 g) en DMF seca (7 ml) se le añadió gota a gota una solución del **Intermedio 26** (0,200 g) y DBU (0,203 ml) en DMF seca (7 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 40°C durante 30 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH y se purificó usando un cartucho (10 g de gel de sílice C18, eluyente 150 ml de 95/5 de agua/acetonitrilo con ácido fórmico al 0,5%;
10 después 100 ml de 5/95 de agua/acetonitrilo con ácido fórmico al 0,5%); la fracción de acetonitrilo se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente 0-10% de 9/1 de metanol/amoniaco 20 M en DCM), dando el **compuesto del título** en forma de una espuma blanca (0,390 g); EMEN m/z 1249,4 $[M+H]^+$.

b) **4''-O-{2-[3-(3-Carboxy-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-(2-dietilaminoetil)-oxima-eritromicina A**

Una solución de **Ejemplo 46a** (0,290 g) en MeOH (5 ml) se agitó a 50°C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se

purificó por HPLC de fase inversa (eluyente que contenía TFA), dando el **compuesto del título** en forma de la sal trifluoroacetato. El residuo se liberó de las sales sobre un cartucho de gel de sílice (eluyente 10% de 9/1 de metanol/amoniaco 20 M en DCM), dando el **compuesto del título** en forma de un polvo blanco (0,120 g); EMEN m/z 1208,0 $[M+H]^+$.

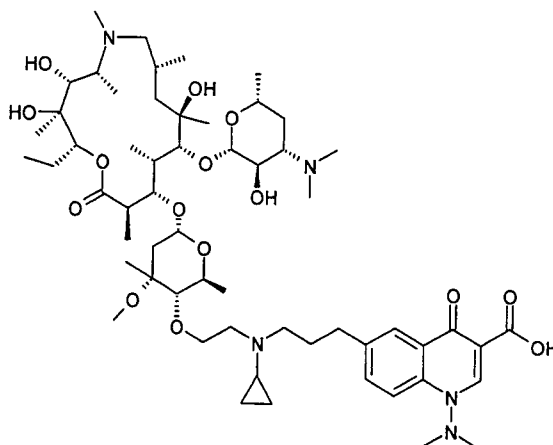
Ejemplo 47: 4''-O-{3-[[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propil]-metilamino]propionil}-6-O-metil-eritromicina A



Una mezcla de **Ejemplo 1** (0,218 g) en cloroformo (3 ml), formaldehído (al 37% en agua, 0,030 ml) y ácido fórmico (0,028 ml) se calentó a 60°C durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de metanol/amoniaco 0,880) al 0-15% en DCM, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,18 g); EMEN m/z 553,8 $[M+2H]^{2+}$.

Ejemplo 48: 4''-O-{2-[[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propil]-ciclopropilamino]etil}-azitromicina

311



a) **11,12-Carbonato de 2'-O-Acetil-4''-O-(2-oxoetil)-azitromicina**

El **Intermedio 35** (9,0 g) en DCM (200 ml) y metanol (20 ml) se enfrió a -78°C y se añadió TFA (3,2 ml). Se burbujeó ozono a través de la mezcla hasta
5 que se desarrolló un color azul (1 h). Se burbujeó argón a través de la mezcla para lavar abundantemente el ozono y después se añadieron sulfuro de dimetilo (3,1 ml) y trietilamina (6,6 ml). La reacción se agitó a -78°C durante 15 min, después se retiró del baño de refrigeración y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con una solución
10 acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera, después se secó y se evaporó a presión reducida y a sequedad, dando el **compuesto del título** bruto (9,5 g) que se usó sin purificación, EMEN m/z 891,8 $[M+MeOH+H]^+$.

b) **Éster etílico de 11,12-carbonato de 2'-O-acetil-4''-O-{2-[[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propil]-ciclopropilamino]etil}-azitromicina**
15

El **Intermedio 48a** (0,3 g) en DCM (10 ml) se agitó en atmósfera de argón con el **Intermedio 37** (0,125 g) y tamices moleculares 3 Å (0,3 g) durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,148 g) seguido un minuto después de ácido acético (2 gotas). Después de agitar a temperatura ambiente

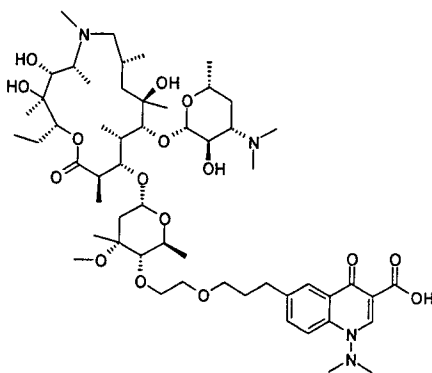
durante 16 h, la mezcla se filtró, se evaporó a presión reducida y el residuo se cromatografió eluyendo con (10:1 de metanol/amoniaco 0,880) al 0-10% en DCM, dando el **compuesto del título** (0,237 g); EMEN m/z 1244,9 $[M+HCO_2]^-$.

c) **4''-O-{2-[[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-**

5 **quinolinil)propil]-ciclopropilamino]etil}-azitromicina**

El **Ejemplo 48b** (0,24 g) en acetonitrilo (5 ml) se trató con una solución acuosa al 10% de carbonato potásico (4 ml) a 85°C durante 16 h. El acetonitrilo se retiró al vacío y el residuo se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se secó y se evaporó a presión reducida y el residuo se cromatografió eluyendo con (10:1 de metanol/amoniaco 0,880) al 0-10% en DCM, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanquecino (0,068 g); EMEN m/z 1103,1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 49: 4''-O-{2-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propil]-oxietil}-azitromicina



15

a) **11,12-Carbonato de 2'-O-acetil-4''-O-(2-hidroxietil)-azitromicina**

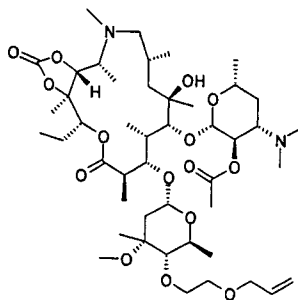
El **Ejemplo 48a** (5,0 g) se disolvió en metanol (75 ml) y se enfrió en un baño de hielo antes de la adición de borohidruro sódico (1,25 g). Después de 1 h, se añadió agua (5 ml) y la mezcla se evaporó a presión reducida y a sequedad. El residuo se repartió entre salmuera y DCM. La fase orgánica se

20

secó, se evaporó a presión reducida y el residuo se cromatografió eluyendo con metanol al 0-7,5% en DCM, dando el **compuesto del título** (2,8 g); EMEN m/z 861,5 $[M+H]^+$.

313

b) 11,12-Carbonato de 2'-O-acetil-4"-O-(2-aliloxietil)-azitromicina



5

El **Ejemplo 49a** (0,67 g) en THF seco (1 ml) en atmósfera de argón se trató con carbonato de alil-*t*-butilo (1,2 ml) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0,15 g). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 0,75 h. Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se cromatografió eluyendo con metanol al 0-7% en DCM, dando 11,12-carbonato de 2'-O-acetil-4"-O-(2-aliloxycarboniloxietil)-azitromicina que se disolvió en THF seco (1 ml) en atmósfera de argón y se trató con carbonato de alil-*t*-butilo (1,5 ml) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0,15 g). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h. Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se cromatografió eluyendo con metanol al 0-5% en DCM, dando el **compuesto del título** (0,44 g); EMEN m/z 901,9 $[M+H]^+$.

c) Éster etílico de 11,12-carbonato de 2'-O-acetil-4"-O-{2-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)prop-1-enil]-oxietil}-azitromicina

Una solución de trietilamina (0,63 ml) en acetonitrilo seco (4 ml) se

desgasificó burbujeando argón mientras se ultrasonicaba durante 5 min. A esta solución se le añadieron el **Intermedio 1c** (0,35 g), trifenilo fosfina (0,008 g) y bicarbonato sódico (0,077 g). A la solución anterior se le añadió una solución desgasificada del **Ejemplo 49b** (0,41 g) en acetonitrilo seco (10 ml) seguido de diacetato de paladio (0,024 g). La reacción se calentó a reflujo durante 2 h, después de lo cual se añadió más acetato de paladio (0,024 g). Después de 2 h más, se añadió más acetato de paladio (0,024 g). La reacción se calentó a reflujo durante 1 h más, se enfrió, se filtró a través de celite y se evaporó a presión reducida y a sequedad, dando el **compuesto del título** bruto que se usó sin purificación (0,8 g); EMEN m/z 1159,7 $[M+H]^+$.

d) Éster etílico de 11,12-carbonato de 2'-O-acetil-4"-O-{2-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propil]-oxietil}-azitromicina

El **Ejemplo 49c** bruto (0,8 g) en una mezcla 1:1 de DCM y metanol (80 ml) se trató con Pd al 10%/C (0,5 g). Después de 5 min, el catalizador se filtró a través de celite y se reemplazó por Pd al 10%/C preparado recientemente (0,5 g) y después se hidrogenó a 20°C y a 1 atm durante 5 h. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró, dando el **compuesto del título** bruto que se usó sin purificación (0,62 g); EMEN m/z 1161,7 $[M+H]^+$.

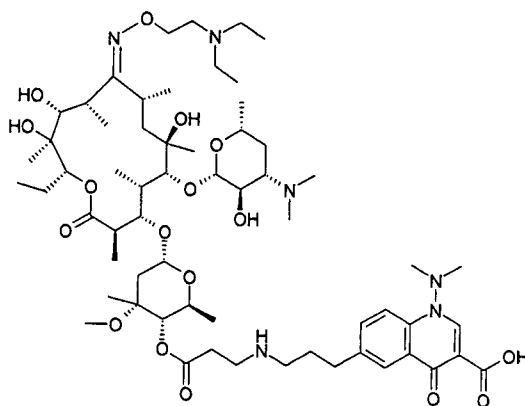
e) 4"-O-{2-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propil]-oxietil}-azitromicina

El **Ejemplo 49d** bruto (0,62 g) en acetonitrilo (20 ml) se trató con una solución acuosa al 10% de carbonato potásico (10 ml) y se calentó a 85°C durante 40 h. La mezcla se enfrió y después el pH se ajustó a 6 mediante la adición de una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. El acetonitrilo se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y agua. La fase

orgánica se secó, se concentró y el residuo se cromatografió eluyendo con (10:1 de metanol/amoniaco 0,880) al 0-10% en DCM, dando el producto impuro. Otra purificación por HPLC preparativa automática dirigida a masas seguido de cromatografía de fase normal como antes dio el **compuesto del**
 5 **título** impuro en forma de un sólido blanco (0,095 g); EMEN m/z 1065,5 $[M+H]^+$.

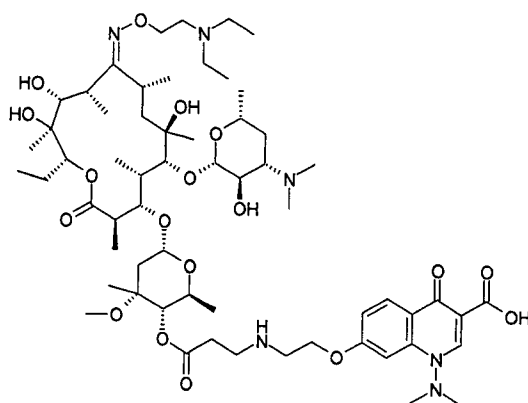
Ejemplo 50: 4"-O-{3-[3-(3-Carboxi-1-dimetilamino-1,4-dihidro-4-oxo-6-quinolinil) propilamino]propionil}-eritromicina A (9E)-2-(dietilamino)etiloxima

10



Una mezcla del **Intermedio 36** (0,25 g), el **Intermedio 1** (0,127 g) y trietilamina (0,4 ml) en DEMO (3 ml) se agitaron juntos a 85°C durante 28 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y a sequedad y el residuo se purificó por
 15 HPLC preparativa automática dirigida a masas seguido de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de metanol/amoniaco 0,880) al 0-12% en DCM, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,117 g); EMEN m/z 596,7 $[M+2H]^{2+}$.

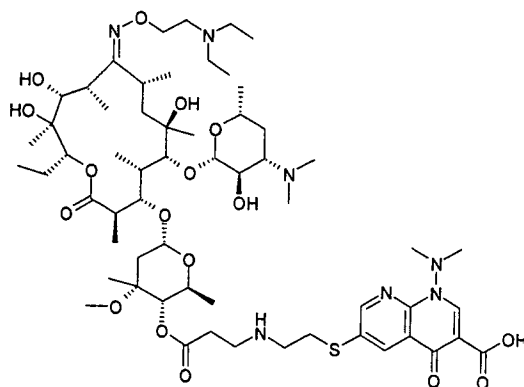
Ejemplo 51: 4"-O-{3-[2-(3-Carboxi-1-dimetilamino-1,4-dihidro-4-oxo-7-quinolinil)oxietilamino]propionil}-eritromicina A (9E)-2-
 20

(dietilamino)etiloxima

316

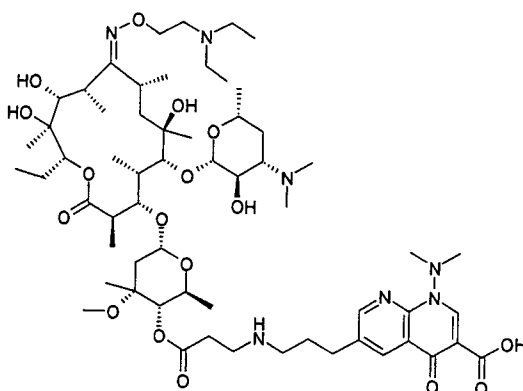
Usando un procedimiento similar al descrito en el **Ejemplo 50**, el **Intermedio 36** (0,25 g) y el **Intermedio 12** (0,133 g) dieron el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,105 g); EMEN m/z 597,8 $[M+2H]^{2+}$.

Ejemplo 52: 4''-O-{3-[2-{[6-Carboxi-8-dimetilamino-5-oxo-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]tio}etilamino]propionil}-eritromicina A (9E)-2-

(dietilamino)etiloxima

10 Usando un procedimiento similar al descrito en el **Ejemplo 50**, el **Intermedio 36** (0,25 g) y el **Intermedio 19** (0,164 g) dieron el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,013 g); EMEN m/z 606,3 $[M+2H]^{2+}$.

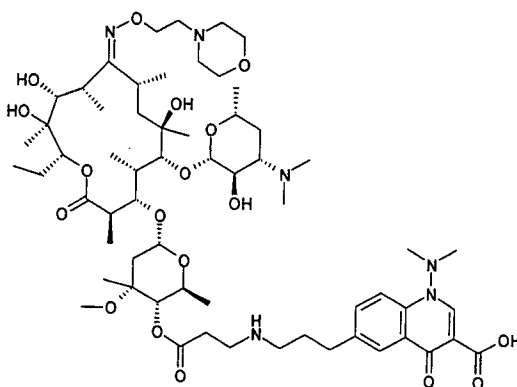
Ejemplo 53: 4''-O-{3-[3-[6-Carboxi-8-(dimetilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]propilamino]propionil}-eritromicina A (9E)-2-

(dietilamino)etiloxima

317

Usando un procedimiento similar al descrito en el **Ejemplo 50**, el **Intermedio 36** (0,25 g) y el **Intermedio 20** (0,157 g) dieron el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,086 g); EMEN m/z 597,2 $[M+2H]^{2+}$.

Ejemplo 54: 4"-O-{3-[3-(3-Carboxi-1-dimetilamino-1,4-dihidro-4-oxo-6-quinolinil) propilamino]propionil}-eritromicina A (9E)-2-(N-morfolinil)etiloxima

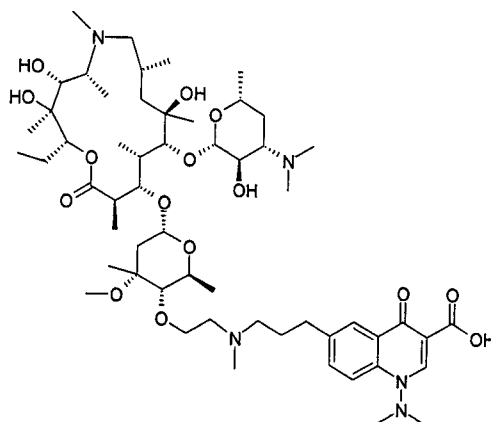


10

Usando un procedimiento similar al descrito en el **Ejemplo 50**, el **Intermedio 34** (0,30 g) y el **Intermedio 1** (0,15 g) dieron el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,239 g); EMEN m/z 603,7 $[M+2H]^{2+}$.

Ejemplo 55: 4"-O-{2-[3-(3-Carboxi-1-dimetilamino-1,4-dihidro-4-oxo-6-quinolinil) propil]metilamino}etil}-azitromicina

15



318

a) 4''-O-{2-[3-(3-Carboxi-1-dimetilamino-1,4-dihidro-4-oxo-6-quinolinil) propilamino]etil}-azitromicin-11,12-carbonato

Una mezcla de **Ejemplo 48a** (0,64 g), el **Intermedio 1** (0,326 g) y acetato sódico (0,18 g) en metanol (15 ml) se agitó durante 5 min. Se añadió cianoborohidruro sódico (0,094 g, 1,5 mmol), después de 5 min se añadió ácido acético (0,13 ml) y la reacción se agitó durante 16 h. La mezcla se evaporó a presión reducida sobre gel de sílice y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de metanol/amoniaco 0,880) al 0-17% en DCM, dando el **compuesto del título** (0,244 g); EMEN m/z 546,3 $[M+2H]^2+$.

b) 11,-12-Carbonato de 4''-O-{2-[[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-1,4-dihidro-4-oxo-6-quinolinil) propil]metilamino]etil}-azitromicina

Se añadieron formaldehído acuoso (al 37%) (0,035 ml) y después ácido fórmico (0,035 ml) a una mezcla del **Ejemplo 55a** (0,233 g, 0,214 mmol) en cloroformo (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de metanol/amoniaco ac. 20 M) al 0-16% en DCM, dando el **compuesto del título** (0,061 g); EMEN m/z 553,2 $[M+2H]^2+$.

c) 4''-O-{2-[[3-(3-Carboxi-1-dimetilamino-1,4-dihidro-4-oxo-6-quinolinil)

propil]metilamino]etil}-azitromicina

El **Ejemplo 55b** (0,059 g, 0,0534 mmol) en una mezcla de carbonato potásico acuoso al 10% (4 ml) y acetonitrilo (6 ml) se agitó a 85°C durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre diclorometano y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato del magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de metanol/amoniaco ac. 20 M) al 0-16% en DCM, dando el **compuesto del título** en forma de un sólido blanco (0,020 g); EMEN m/z 540,1 $[M+2H]^+$.

Se entenderá que en el contexto de los ejemplos usados para ilustrar la invención, la información acerca de cómo se prepararon los compuestos no puede sacarse del formato usado para presentar la información, por ejemplo, los intermedios y productos finales pueden haberse preparado por diferentes individuos, o a diferentes tiempos puntuales, empleando técnicas apropiadas.

Datos Biológicos

Usando un procedimiento de dilución de caldo convencional en microtitulación, se ensayó la actividad antibacteriana de los compuestos (es decir, se determinaron las MIC por los patrones del Clinical and Laboratory Standards Institute). Los compuestos de los ejemplos anteriores dieron concentraciones mínimas inhibitoras (MIC) menores de 1 microgramo por mililitro contra cepas sensibles a eritromicina y resistentes a eritromicina de *Streptococcus pneumoniae* y/o *Streptococcus pyogenes*.

Sin embargo, una persona especialista en la técnica apreciará que los compuestos de la invención pueden tener diferentes niveles de actividad contra diferentes cepas de la misma bacteria.

A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones que se

presentan a continuación, se entenderá que, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra "comprender" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", implican la inclusión del número entero o etapa o del grupo de números enteros indicado, pero no la exclusión de ningún otro número entro
5 o etapa o grupos de números enteros o etapas.

La solicitud de la cual forma parte esta descripción y las reivindicaciones, puede usarse como base de prioridad con respecto a cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de cualquier solicitud posterior pueden dirigirse a cualquier característica o combinación de
10 características descritas en este documento. Pueden tomar la forma de composiciones de producto, composición, procedimiento o uso y pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones:

320

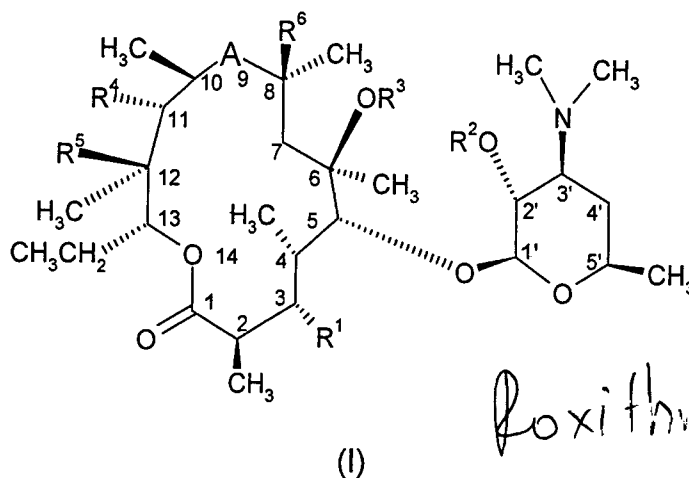
321

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

321

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de fórmula (I)

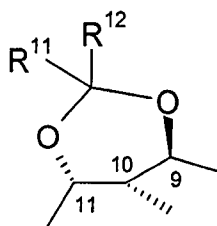


Poxithromycin -

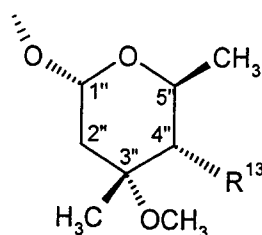
en la que

A es un radical bivalente $-C(O)-$, $-N(R^7)-CH_2-$, $-CH(NR^8R^9)-$ o $-C(=NR^{10})-$, o A y

- 10 R^4 tomados junto con los átomos que intervienen forman un grupo cíclico que tiene la siguiente fórmula:

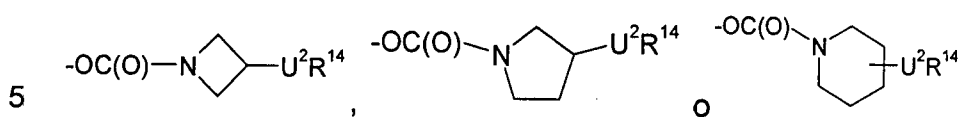


y R^1 es un grupo que tiene la siguiente fórmula:



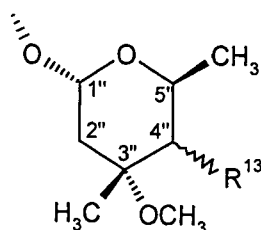
(IB)

en la que R^{13} es $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$,



o

A es el radical bivalente $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}_2-$ y R^1 es un grupo que tiene la siguiente fórmula:



(IC)

en la que R^{13} es $-\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_d\text{U}^1\text{R}^{14}$;

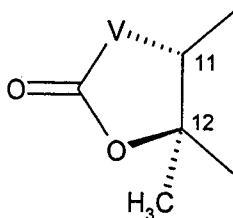
R^2 es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

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

15 R^4 es hidroxilo, alquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con heteroarilo bicíclico condensado de 9 ó 10 miembros, o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} u $-\text{O}(\text{CH}_2)_e\text{NR}^7\text{R}^{16}$, o R^4 y A tomados junto con los átomos que intervienen forman un grupo cíclico de fórmula (IA),

R^5 es hidroxilo, o

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



5

(ID)

en la que V es un radical bivalente $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CN})-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^{17})-$ o $-\text{CH}(\text{SR}^{17})-$, con la condición de que cuando R^1 es un grupo de fórmula (IC), V sea $-\text{O}-$;

R^6 es hidrógeno o flúor;

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

10

cada uno de R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, o

R^8 y R^9 juntos forman $=\text{CH}(\text{CR}^{18}\text{R}^{19})_i$ arilo, $=\text{CH}(\text{CR}^{18}\text{R}^{19})_f$ heterociclilo, $=\text{CR}^{18}\text{R}^{19}$ o $=\text{C}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, donde los grupos alquilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos seleccionados

15

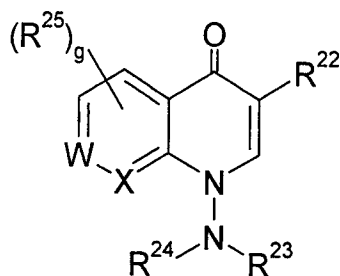
independientemente entre R^{20} ;

R^{10} es $-\text{OR}^{21}$;

cada uno de R^{11} y R^{12} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heteroarilo, o arilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alcoxi C_{1-6} ;

20

R^{14} es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente fórmula:



(IE)

cada uno de R^{15} , R^{16} , R^{18} y R^{19} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

- 5 R^{17} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo bicíclico condensado de 9 ó 10 miembros opcionalmente sustituido;

- R^{20} es halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, $-C(O)R^{26}$, $-C(O)OR^{26}$, $-OC(O)R^{26}$, $-OC(O)OR^{26}$, $-NR^{27}C(O)R^{28}$, $-C(O)NR^{27}R^{28}$, $-NR^{27}R^{28}$, hidroxí, alquilo C_{1-6} , $-S(O)_h$ alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-(CH_2)_i$ arilo o $-(CH_2)_i$ heteroarilo, donde el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre $-NR^{18}R^{19}$, halógeno y $-OR^{18}$, y los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con hasta cinco
- 15 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, $-C(O)R^{29}$, $-C(O)OR^{29}$, $-OC(O)OR^{29}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}R^{31}$, hidroxí, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;

- R^{21} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alqueno C_{3-6} o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, donde los grupos alquilo, cicloalquilo,
- 20 alqueno y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros

329

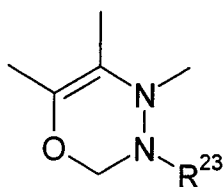
opcionalmente sustituido, $-\text{OR}^{32}$, $-\text{S(O)}_j\text{R}^{32}$, $-\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{CONR}^{32}\text{R}^{33}$, halógeno y ciano;

R^{22} es hidrógeno, $-\text{C(O)OR}^{34}$, $-\text{C(O)NHR}^{34}$, $-\text{C(O)CH}_2\text{NO}_2$ o $-\text{C(O)CH}_2\text{SO}_2\text{R}^7$;

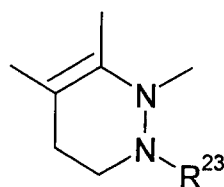
- 5 cada uno de R^{23} y R^{24} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7} , donde los grupos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo, ciano, alcoxi C_{1-4} , $-\text{CONR}^{35}\text{R}^{36}$ y $-\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$,

- R^{23} y R^{24} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman
10 un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre y N-R^{37} , o

R^{23} es alquilo C_{1-4} , X es $-\text{C(R}^{41})-$, y R^{24} y R^{41} se unen para formar un grupo cíclico que tiene la siguiente fórmula:



(IF)



(IF-a)

- 15 R^{25} es halógeno, alquilo C_{1-4} , tioalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ o $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$;

R^{26} es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , $-(\text{CH}_2)_k\text{arilo}$ o $-(\text{CH}_2)_k\text{heteroarilo}$;

cada uno de R^{27} y R^{28} es independientemente hidrógeno, $-\text{OR}^{18}$, alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_m\text{arilo}$ o $-(\text{CH}_2)_m\text{heterociclilo}$;

- 20 R^{29} es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , $-(\text{CH}_2)_n\text{arilo}$ o $-(\text{CH}_2)_n\text{heteroarilo}$;
- cada uno de R^{30} y R^{31} es independientemente hidrógeno, $-\text{OR}^{18}$, alquilo

C_{1-6} , $-(CH_2)_p$ arilo o $-(CH_2)_p$ heterociclilo;

cada uno de R^{32} y R^{33} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ;

R^{34} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta tres
5 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo o alcoxi C_{1-4} , $-C(O)$ alquilo C_{1-6} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-OC(O)$ alquilo C_{1-6} , $-OC(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)NR^{38}R^{39}$, $-NR^{38}R^{39}$ y fenilo opcionalmente sustituido con nitro o $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} ,

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

10 $-(CH_2)_q$ heterociclilo,

$-(CH_2)_q$ heteroarilo,

$-(CH_2)_q$ arilo,

alquenilo C_{3-6} , o

alquinilo C_{3-6} ;

15 cada uno de R^{35} y R^{36} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^{37} es hidrógeno o metilo;

cada uno de R^{38} y R^{39} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con fenilo o $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , o

R^{38} y R^{39} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman
20 un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre y $N-R^{37}$;

R^{40} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo opcionalmente sustituido o bencilo, acetilo o benzoílo;

R^{41} es hidrógeno o R^{25} , o, cuando X es $-C(R^{41})-$, R^{41} y R^{24} pueden unirse
25 para formar un grupo cíclico de fórmula (IF);

326

U^1 es un radical bivalente $-Y(CH_2)_rZ-$ o $-Y(CH_2)_r-$;

U^2 es U^1 o un radical bivalente $-O-$, $-N(R^{40})-$, $-S(O)_s-$ o $-CH_2-$;

cada uno de Y y Z es independientemente un radical bivalente $-N(R^{40})-$, $-O-$, $-S(O)_s-$, $-N(R^{40})C(O)-$, $-C(O)N(R^{40})-$ o $-N[C(O)R^{40}]-$;

5 cada uno de W y X es independientemente $-C(R^{41})-$ o a nitrógeno, con la condición de que W y X no sean ambos nitrógeno;

d es un número entero de 2 a 5;

e es un número entero de 2 a 4;

cada uno de f, i, k, m, n, p y q es independientemente un número entero de 0 a

10 4;

cada uno de g, h, j y s es independientemente un número entero de 0 a

2;

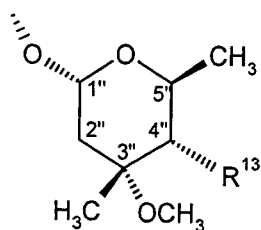
r es un número entero de 2 a 5;

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es $-C(O)-$, $-N(R^7)-CH_2-$ o $-C(=NR^{10})-$.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en
20 el que R^1 es

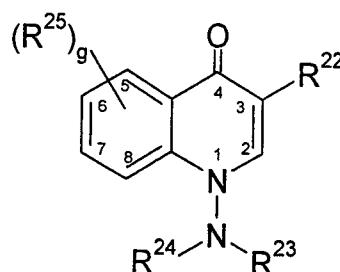


4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que U^1 es $-Y(CH_2)_r$.

320

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que r es 3.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^{14} es un grupo heterocíclico de la siguiente fórmula:



10

en la que el heterociclilo está unido en la posición 6 o posición 7 y g , R^{22} , R^{23} y R^{24} son como se han definido en la reivindicación 1.

15 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^{23} y R^{24} son cada uno hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo, como se ha definido en
20 uno cualquiera de los Ejemplos 1 a 26.

9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una

sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo, como se ha definido en uno cualquiera de los Ejemplos 27 a 55.

329

10. Un compuesto seleccionado entre:

- 5 4"-O-{3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A,
- 4"-O-{3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-7-quinolinil)propilamino]propionil}-azitromicin-11,12-carbonato,
- 4"-O-{3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-(morfolin-4-il)-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A,
- 10 4"-O-{3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-metilamino-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A,
- 4"-O-{3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-eritromicina A (9E)-oxima,
- 15 4"-O-{3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-eritromicina A (9E)-metoxima,
- 4"-O-[3-[3-(3-Carboxi-1-(N,N-dimetilamino)-1,4-dihidro-4-oxo-6-quinolinil)propilaminopropionil]-6-O-metil eritromicina A (9E)-oxima,
- Sal lactobionato de 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A,
- 20 Sal citrato de 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A,
- 4"-O-{3-[2-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-[1,7]naftiridin-6-ilsulfanil)-etilamino]propionil}-6-O-metil-eritromicina A,
- 25 4"-O-{3-[2-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-7-

- quinolinil)oxietilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A,
 4"-O-{3-[2-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-7-
 quinolinil)oxietilamino]propionil}-azitromicina,
 4"-O-{3-[2-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-7-
 5 quinolinil)oxietilamino]propionil}-eritromicina A (9E)-oxima,
 4"-O-{3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-
 quinolinil)propilamino]propionil}-azitromicina,
 4"-O-{3-[3-(6-Carboxi-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7*H*-[1,3,4]oxadiazino[6,5,4-
ij]quinolin-9-il)propilamino]propionil}-6-O-metil eritromicina A,
 10 4"-O-{3-[3-(6-Carboxi-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7*H*-[1,3,4]oxadiazino[6,5,4-
ij]quinolin-9-il)propilamino]propionil}-eritromicina A-(9E)-O-metoximetiloxima,
 11,12-Carbamato de 4"-O-{3-[[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-
 quinolin-6-il)-propil]-metilamino]-propil}-6-O-metil-11-desoxi-11-(*R*)-amino-
 eritromicina A,
 15 11,12-Carbonato de 4"-O-(2-{2-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-
 [1,7]-naftiridin-6-il)sulfanil)-etilamino}-etil)-6-O-metil-eritromicina A,
 4"-O-{3-[2-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-(*N,N*-dimetilamino)-4-oxo-6-
 quinolinil)sulfaniletilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A,
 11,12-Carbonato de 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-(*N,N*-dimetilamino)-4-
 20 oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-eritromicina A-(9E)-oxima,
 4"-O-{3-[3-(3-Carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propoxi]-
 propil}-6-O-metil-eritromicina A,
 4"-O-{2-[(2-{[3-Carboxi-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-6-
 il]tio}etil)amino]etil}-6-O-metil-eritromicina A,
 25 4"-O-{2-[(2-{[3-Carboxi-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-7-

330

- quinolinil]oxi]etil]amino]etil}-6-O-metil-eritromicina A,
- 4"-O-{3-[2-[[6-Carboxi-8-(dimetilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]tio]etilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A,
- 4"-O-{3-[3-[6-Carboxi-8-(dimetilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]]propilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A,
- 5 4"-O-[3-[3-(3-Carboxi-1-dimetilamino-1,4-dihidro-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil]eritromicina A-(9E)-O-metoximetiloxima,
- 4"-O-{2-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]etil}-6-O-metileritromicina A,
- 10 4"-O-{3-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-7-quinoliniloxi)propilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A,
- 4"-O-{2-[(2-[[3-Carboxi-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-7-quinolinil]oxi]etil]metilamino]etil}-6-O-metil-eritromicina A,
- 4"-O-{2-[(3-[3-Carboxi-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)metilamino]etil}-6-O-metil-eritromicina A,
- 15 Sal D-tartrato de 4"-O-{2-[(3-[3-carboxi-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)metilamino]etil}-6-O-metil-eritromicina A,
- Sal fosfato de 4"-O-{2-[(3-[3-carboxi-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)metilamino]etil}-6-O-metil-eritromicina A,
- 20 Sal fumarato de 4"-O-{2-[(3-[3-carboxi-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)metilamino]etil}-6-O-metil-eritromicina A,
- 4"-O-{2-[(3-[3-Carboxi-1-(morfolin-4-il)-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)amino]etil}-6-O-metil-eritromicina A,
- 4"-O-{2-[(3-[3-Carboxi-1-(metilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)amino]etil}-6-O-metil-eritromicina A,
- 25

331

- 4"-O-{2-[(3-[3-Carboxi-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)metilamino]etil}-eritromicina A-(9E)-(cianometil)oxima,
- 4"-O-{3-[(3-[3-Carboxi-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)metilamino]propil}-6-O-metil-eritromicina A,
- 5 4"-O-{2-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-metiloxima-eritromicina A,
- 4"-O-{2-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-metoximetiloxima-eritromicina A,
- 4"-O-{2-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-6-O-metil-eritromicina A,
- 10 4"-O-{2-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-9-dihidro-eritromicin-9,11-etiliden acetal
- 4"-O-{2-[2-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-sulfanil)-etoxi]-etilcarbamoil}-(9E)-oxima-eritromicina A,
- 15 Sal trifluoroacetato de 4"-O-{2-[2-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-sulfanil)-etoxi]-etilcarbamoil}-(9E)-oxima-eritromicina A,
- 4"-O-{2-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9E)-oxima-eritromicina A,
- 4"-O-{2-[2-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilsulfanil)-etoxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-metiloxima-eritromicina A,
- 20 4"-O-{2-[2-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilsulfanil)-etoxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-metoximetiloxima-eritromicina A,
- Sal trifluoroacetato 4"-O-{2-[2-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilsulfanil)-etoxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-metoximetiloxima-eritromicina
- 25 A,

332

- 4"-O-{2-[2-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-sulfanil)-etoxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-(2-dietilaminoetil)-oxima-eritromicina A,
- 4"-O-{2-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-(cianometil)oxima-eritromicina A,
- 5 4"-O-{2-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-(9E)-O-(metoxicarbonilmetil)oxima-eritromicina A,
- 4"-O-{2-[3-(3-carboxi-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-il)-propiloxi]-etilcarbamoil}-9-O-(2-dietilaminoetil)-oxima-eritromicina A,
- 4"-O-{3-[[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propil]-metilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A,
- 10 4"-O-{2-[[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propil]-ciclopropilamino]etil}-azitromicina,
- 4"-O-{2-[3-(3-Carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propil]-oxietil}-azitromicina,
- 15 4"-O-{3-[3-(3-Carboxi-1-(N,N-dimetilamino)-1,4-dihidro-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-eritromicina A (9E)-2-(dietilamino)etiloxima,
- 4"-O-{3-[2-(3-Carboxi-1-(N,N-dimetilamino)-1,4-dihidro-4-oxo-7-quinolinil)oxietilamino]propionil}-eritromicina A (9E)-2-(dietilamino)etiloxima,
- 4"-O-{3-[2-[[6-Carboxi-8-(dimetilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]tio]etilamino]propionil}-eritromicina A (9E)-2-(dietilamino)etiloxima,
- 20 4"-O-{3-[3-[6-Carboxi-8-(dimetilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]]propilamino]propionil}-eritromicina A (9E)-2-(dietilamino)etiloxima,
- 4"-O-{3-[3-(3-Carboxi-1-(N,N-dimetilamino)-1,4-dihidro-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-eritromicina A (9E)-2-(N-morfolinil)etiloxima, y
- 25 4"-O-{2-[[3-(3-Carboxi-1-(N,N-dimetilamino)-1,4-dihidro-4-oxo-6-

333

quinolinil)propil]metilamino]etil}-azitromicina;

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

334

11. Un compuesto seleccionado entre:

5 4"-O-{3-[3-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-6-quinolinil)propilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A; y

4"-O-{3-[2-(3-carboxi-1,4-dihidro-1-(N,N-dimetilamino)-4-oxo-6-quinolinil)sulfaniletilamino]propionil}-6-O-metileritromicina A;

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10

12. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que es

4"-O-{2-[(3-[3-Carboxi-1-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-6-quinolinil]propil)metilamino]etil}-6-O-metil-eritromicina A;

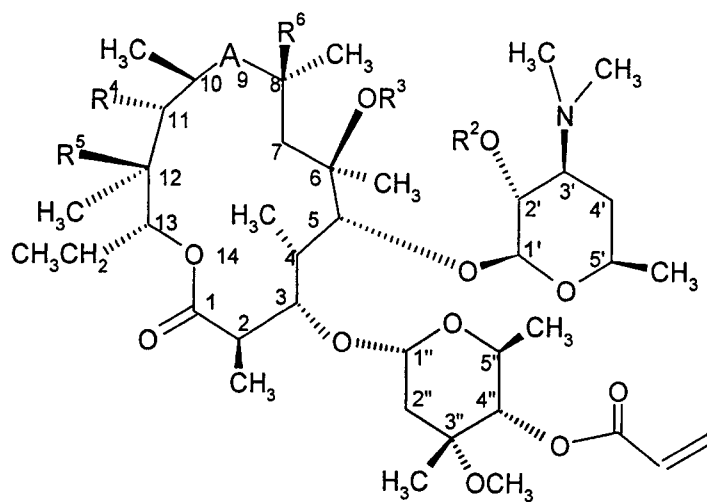
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

13. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

(a) hacer reaccionar un grupo de fórmula (XII), en la que R² es opcionalmente

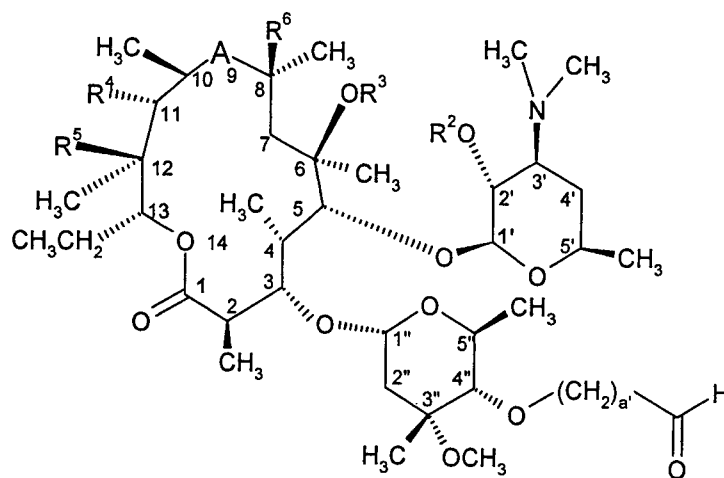
20 un grupo protector de hidroxilo,



(XII)

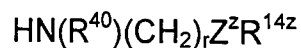
con un compuesto de fórmula $HU^{1z}R^{14z}$ (VIII) en la que R^{14z} es R^{14} como se ha
 definido en la reivindicación 1 o un grupo convertible en R^{14} y U^{1z} es $-Y(CH_2)_rZ$
 5 o $-Y(CH_2)_r-$ o un grupo convertible en $-Y(CH_2)_rZ-$ o $-Y(CH_2)_r-$ en el que Y es -
 $N(R^{40})-$ o $-S-$, para producir un compuesto de fórmula (I) en la que a es 2 e Y es
 $-N(R^{40})-$ o $-S-$;

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIC)

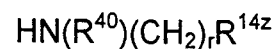


(IIC)

con una amina adecuada (V) o (VA) en presencia de un agente reductor,



(V)

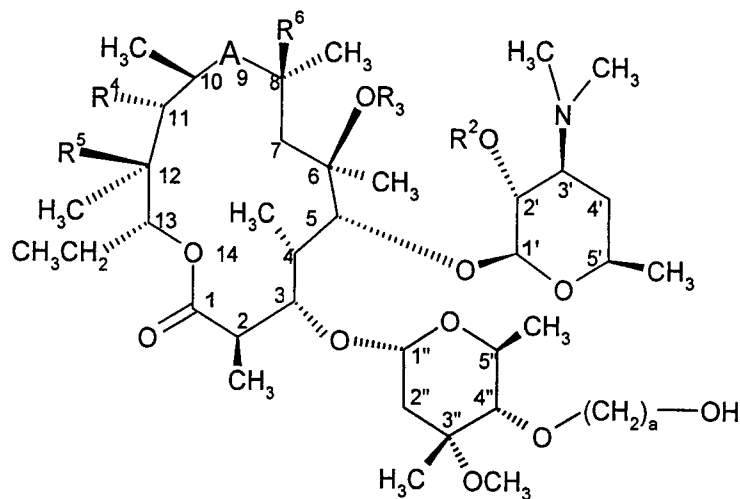


(VA)

en el que Z^{Z} y $\text{R}^{14\text{Z}}$ son Z y R^{14} como se han definido en la reivindicación 1 o

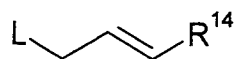
5 grupos convertibles en Z y R^{14} ; o

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X)



(X)

con un compuesto de fórmula (XI)



(XI)

en la que L es un grupo saliente adecuado y R^{14} es como se ha definido en la reivindicación 1, en presencia de un catalizador,

y a partir de lo cual, si es necesario, someter al compuesto resultante a una o

15 más de las siguientes operaciones:

i) retirada del grupo protector R^2 ,

ii) conversión de $\text{U}^{1\text{Z}}\text{R}^{14\text{Z}}$ en U^1R^{14} , y

iii) conversión del compuesto resultante de fórmula (I) en un derivado

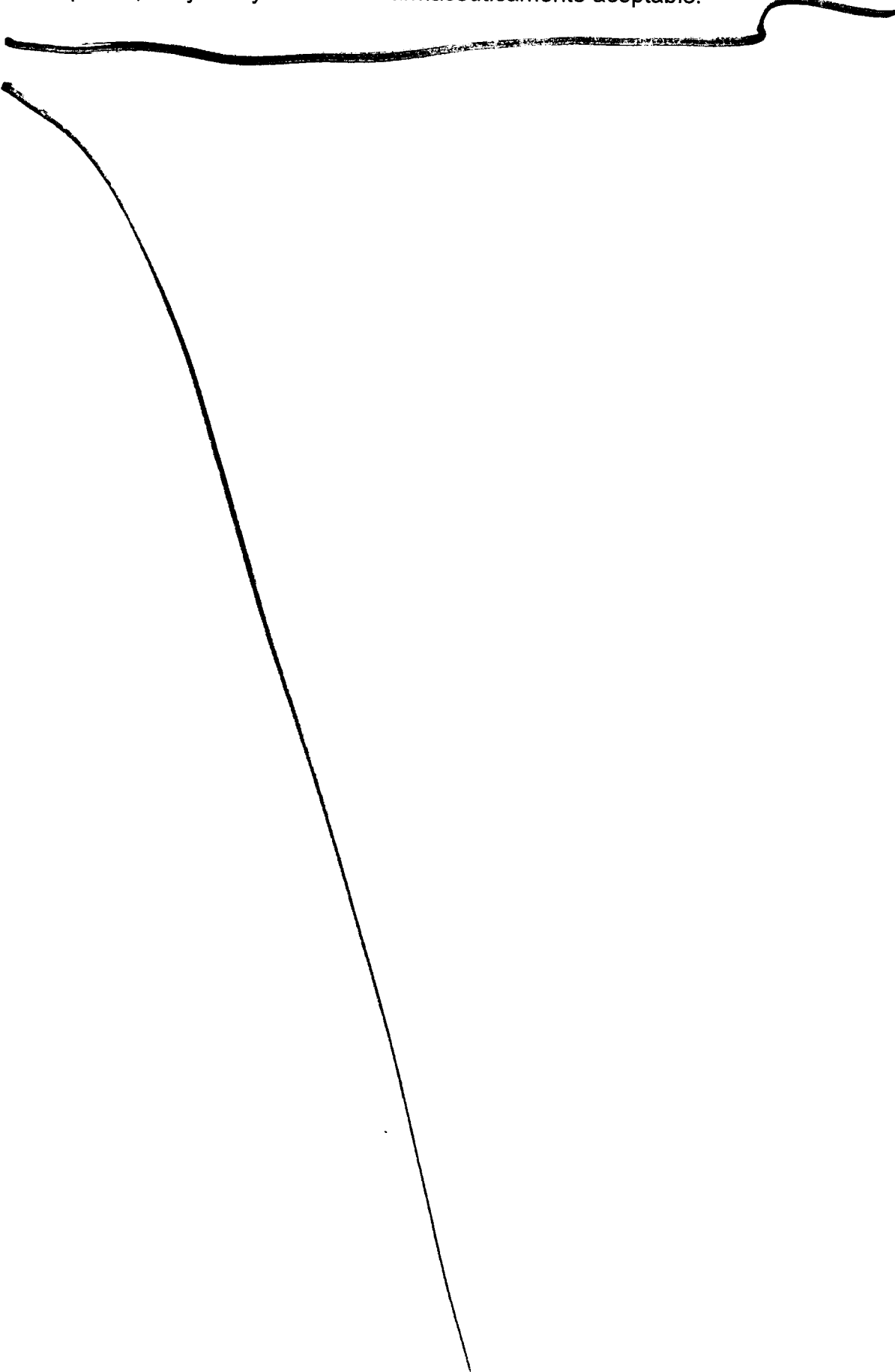


farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 12 para uso en terapia.
15. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en el tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas sistémicas 10 o tópicas en el cuerpo humano o de un animal.
16. El uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la fabricación de un medicamento para uso en el 15 tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas sistémicas o tópicas en el cuerpo humano o de un animal.
17. Un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano o de un animal no humano para combatir infecciones microbianas, que comprende administrar 20 al cuerpo que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de 25 fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo, de

338
338

acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en asociación con un excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

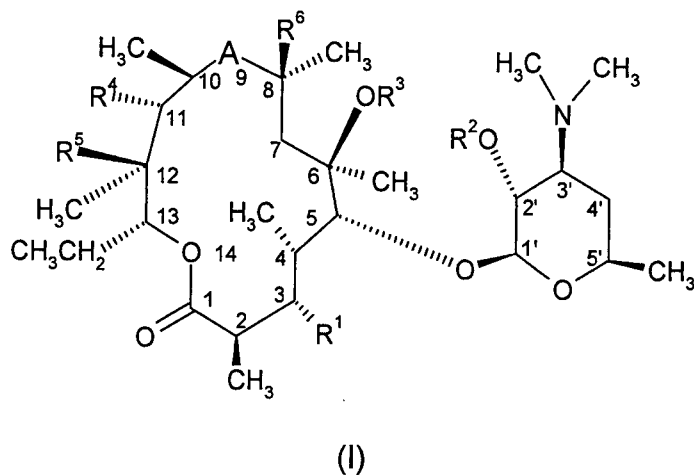


RESUMEN

339

Macrolonas – Quinolonas amino sustituidas

5 Se describen compuestos de fórmula (I)



10 o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen actividad antimicrobiana, así como procedimientos para su preparación, composiciones que los contienen y su uso en medicina.

PATENT COOPERATION TREATY

340

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

CRAWLEY, Karen
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property (CIP)
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS
GRANDE BRETAGNE

GlaxoSmithKline Corporate IP	
Received BRENTFORD	
10 NOV 2006	
ATTY: KXC	ADMIN: M
IPM: N/A	ON UPDATED
ATTY: ONSECT/DONE	Date of mailing (day/month/year)

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

06.11.2006

Applicant's or agent's file reference
KXC/PB61123

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2005/012038

International filing date (day/month/year)
09.11.2005

Priority date (day/month/year)
11.11.2004

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED et al

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

LAFITTE-DE JONG, S

Tel. +31 70 340-4827



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

341

Applicant's or agent's file reference KXC/PB61123	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2005/012038	International filing date (day/month/year) 09.11.2005	Priority date (day/month/year) 11.11.2004	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07H17/08 A61K31/7048 A61P31/04			

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED et al

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
 - a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows:
 - ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
 - ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
 - b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the report
- ☐ 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 Article 35(2) 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

Date of submission of the demand

11.09.2006

Date of completion of this report

06.11.2006

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized officer

MATES VALDIVIELSO, J

Telephone No. +31 70 340-



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/012038

392

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations 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))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-115 as originally filed

Claims, Numbers

1-18 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/012038

393

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 17 (with respect to IA)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 17 (IA) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/012038

34A

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-18
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-18
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-16, 18
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/012038

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

For the assessment of the present claim 17 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.

Claim 17 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D1: WO 03/042228 A (GLAXO GROUP), 22 May 2003.

D2: US 4 284 629 A (GROHE ET AL), 18 August 1981.

1. Novelty

The subject-matter of claims 1-18 of the present application is novel in the sense of Article 33(2) PCT.

The compounds disclosed by claim 1 differ from the erythromycin derivatives present in the prior art in that they are substituted at C-4" by a group bearing the heterocyclic ring (IE) as defined in claim 1.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/012038

Claims 2-18 are equally new, as far as they are either dependent on claim 1 or disclose the preparation or uses thereof.

2. Inventive step

2.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject matter of claims 1-18 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

2.2 The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject matter of claims 1-18, and discloses 14 or 15 membered macrolides possessing antibacterial activity, which are substituted at the 4" position by an ester or carbamate group containing a nitrogenated heterocyclic ring such as 1H-quinolin-4-one or 1H-[1,8]naphthyridin-4-one (examples 1-119).

2.2.1 The subject matter of claim 1 therefore differs from the subject-matter of D1 in that the quinolinones or naphthyridinones which are connected to the 4" position of the erythromycin core are further substituted by an amino group at N-1.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of alternative 14 or 15 membered macrolides having antibacterial activity.

The quinolinones and naphthyridinones which, together with macrolide ring and linker, form part of the structure of the erythromycin derivatives disclosed in D1 are known to present antibacterial activity by themselves. Therefore if the skilled person was to modify the structure of those erythromycin derivatives it would be obvious for him to do so by replacing said heterocyclic rings by other antibiotics of the same family. In this sense, D2 discloses a variety of N-1-amino-quinolinones and -naphthyridinones and their use as antibacterial agents (ex. 2,4, 5,17 and 23), thus enabling the skilled person to arrive to the solution proposed in claim 1 by mere combination of the teaching of D1 and D2, without the need of an inventive step.

2.2.2 The same reasoning can be made extensive to the rest of the dependent and independent claims 2-14, which do not contain any additional features which make them

3A7

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/012038

inventive.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The application does not meet the requirements of Article 6 PCT, because claims 1, 10-18 are not clear. The term "pharmaceutically acceptable derivative" used in claims 1 and 10-18 is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical features to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear, Article 6 PCT.

348

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

CRAWLEY, Karen
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property (CN925.1)
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 03 October 2006 (03.10.2006)	
Applicant's or agent's file reference BAH/PB61123	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2005/012038	International filing date (day/month/year) 09 November 2005 (09.11.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

PLIVA-ISTRAZIVACKI INSTITUT D.O.O.
Prilaz baruna Filipovica 29
10000 Zagreb
Croatia

State of Nationality

HR

State of Residence

HR

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

GLAXOSMITHKLINE ISTRAZIVACKI CENTAR ZAGREB D.O.O.
Prilaz baruna Filipovica 29
10000 Zagreb
Croatia

State of Nationality

HR

State of Residence

HR

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Stender Silvie
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 89 70
	Telephone No. +41 22 338 99 26

349

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

CRAWLEY, Karen
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property (CN925.1)
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 03 October 2006 (03.10.2006)	
Applicant's or agent's file reference BAH/PB61123	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2005/012038	International filing date (day/month/year) 09 November 2005 (09.11.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address FAJDETIC, Andrea Pliva-Istrazivacki Institut d.o.o. Prilaz baruna Filipovica 29 10000 Zagreb Croatia	State of Nationality HR	State of Residence HR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address FAJDETIC, Andrea GLAXOSMITHKLINE ISTRAZIVACKI CENTAR ZAGREB D.O.O. Prilaz baruna Filipovica 29 10000 Zagreb Croatia	State of Nationality HR	State of Residence HR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Stender Silvie
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 89 70
	Telephone No. +41 22 338 99 26

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

350

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference BAH/PB61123	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2005/012038	International filing date (day/month/year) 09/11/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 11/11/2004
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

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.

☒ 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
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 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 No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ 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**,

- ☒ 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/EP2005/012038

351

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H17/08 A61K31/7048 A61P31/04

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)

A61K A61P C07H

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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/042228 A (GLAXO GROUP LIMITED; PLIVA D.D; ALIHODZIC, SULEJMAN; ANDREOTTI, DANIEL) 22 May 2003 (2003-05-22) the whole document -----	1-18
Y	US 4 284 629 A (GROHE ET AL) 18 August 1981 (1981-08-18) examples 2,4,5,17,23 -----	1-18
A	WO 2004/039822 A (GLAXO GROUP LIMITED; BERGE, JOHN, MICHAEL; FRYDRYCH, CATHERINE, SIMONE) 13 May 2004 (2004-05-13) the whole document -----	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family 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.

"8" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 February 2006

Date of mailing of the international search report

21/02/2006

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

MATES VALDIVIELSO, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/012038

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 17 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/012038

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
		HR 20040433 A2	30-04-2005
		HU 0402225 A2	28-02-2005
		JP 2005515978 T	02-06-2005
		US 2005080025 A1	14-04-2005
US 4284629 A	18-08-1981	AT 376979 B	25-01-1985
		AT 136979 A	15-06-1984
		DE 2808070 A1	30-08-1979
		EP 0004279 A1	03-10-1979
		ES 478047 A1	16-07-1979
		JP 1745543 C	25-03-1993
		JP 2117664 A	02-05-1990
		JP 4033789 B	04-06-1992
		JP 1246265 A	02-10-1989
		JP 1745544 C	25-03-1993
		JP 4033790 B	04-06-1992
		JP 1649531 C	30-03-1992
		JP 2060666 B	17-12-1990
		JP 54132582 A	15-10-1979
WO 2004039822 A	13-05-2004	AU 2003293635 A1	25-05-2004
		EP 1558625 A2	03-08-2005

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

35A

To:

PCT

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing

(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2005/012038

International filing date (day/month/year)
09.11.2005

Priority date (day/month/year)
11.11.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07H17/08, A61K31/7048, A61P31/04

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED

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 43bis.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 66.1bis(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:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

MATES VALDIVIELSO, J

Telephone No. +31 70 340-9522



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No. 
PCT/EP2005/012038

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:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2005/012038

356

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 17 (with respect to IA)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 17 (IA) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2005/012038

357

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-18
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-18
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-16, 18
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the International application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

For the assessment of the present claim 17 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.

Claim 17 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D1: WO 03/042228 A (GLAXO GROUP), 22 May 2003.

D2: US 4 284 629 A (GROHE ET AL), 18 August 1981.

1. Novelty

The subject-matter of claims 1-18 of the present application is novel in the sense of Article 33(2) PCT.

The compounds disclosed by claim 1 differ from the erythromycin derivatives present in the prior art in that they are substituted at C-4" by a group bearing the heterocyclic ring (IE) as defined in claim 1.

Claims 2-18 are equally new, as far as they are either dependent on claim 1 or disclose the preparation or uses thereof.

2. Inventive step

2.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject matter of claims 1-18 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

2.2 The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject matter of claims 1-18, and discloses 14 or 15 membered macrolides possessing antibacterial activity, which are substituted at the 4" position by an ester or carbamate group containing a nitrogenated heterocyclic ring such as 1H-quinolin-4-one or 1H-[1,8]naphthyridin-4-one (examples 1-119).

2.2.1 The subject matter of claim 1 therefore differs from the subject-matter of D1 in that the quinolinones or naphthyridinones which are connected to the 4" position of the erythromycin core are further substituted by an amino group at N-1.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of alternative 14 or 15 membered macrolides having antibacterial activity.

The quinolinones and naphthyridinones which, together with macrolide ring and linker, form part of the structure of the erythromycin derivatives disclosed in D1 are known to present antibacterial activity by themselves. Therefore if the skilled person was to modify the structure of those erythromycin derivatives it would be obvious for him to do so by replacing said heterocyclic rings by other antibiotics of the same family. In this sense, D2 discloses a variety of N-1-amino-quinolinones and -naphthyridinones and their use as antibacterial agents (ex. 2,4, 5,17 and 23), thus enabling the skilled person to arrive to the solution proposed in claim 1 by mere combination of the teaching of D1 and D2, without the need of an inventive step.

2.2.2 The same reasoning can be made extensive to the rest of the dependent and independent claims 2-14, which do not contain any additional features which make them

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

360
International application No.

PCT/EP2005/012038

inventive.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The application does not meet the requirements of Article 6 PCT, because claims 1, 10-18 are not clear. The term "pharmaceutically acceptable derivative" used in claims 1 and 10-18 is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical features to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear, Article 6 PCT.



No. 07-046808- -00000-0000

Fecha: 2007-05-10 17:17:41 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 360



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

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 []

Firma Responsable

Fecha _____

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